

## **BAB 1**

### **PENDAHULUAN**

#### **Latar Belakang**

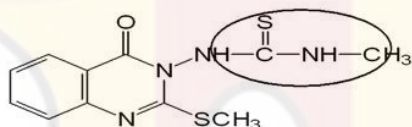
Saat ini pengembangan obat berkembang pesat. Salah satu di antaranya adalah analgesik. Umumnya suatu penyakit diawali dengan rasa nyeri. Nyeri adalah perasaan sensori dan emosional yang tidak nyaman yang berhubungan dengan kerusakan jaringan. Nyeri dalam kebanyakan hal hanya merupakan suatu gejala yang berfungsi sebagai isyarat bahaya tentang adanya gangguan di jaringan, seperti peradangan, infeksi jasad renik atau kejang otot (Tan & Rahardja, 2007). Nyeri berfungsi sebagai sistem peringatan awal untuk melindungi tubuh (Welch & Martin, 2004). Nyeri dapat diatasi dengan menggunakan obat-obat analgesik.

Analgesik adalah zat yang dapat mengurangi atau menghilangkan sakit tanpa menyebabkan hilangnya kesadaran (Walsh & Schwartz-Bloom, 2005). Berdasarkan efek farmakologinya, analgesik dibagi dalam dua kelompok yaitu analgesik opioid dan analgesik non-opioid. Analgesik non-opioid merupakan analgesik yang berkhasiat lemah sampai sedang, yang bekerja terutama pada sistem saraf perifer (Walsh & Schwartz-Bloom, 2005). Analgesik opioid merupakan analgesik berkhasiat kuat, yang bekerja pada sistem saraf pusat. Morfin merupakan salah satu contoh analgesik opioid (Welch & Martin, 2004).

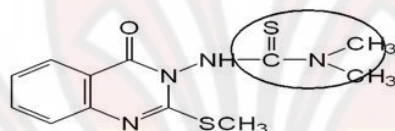
Obat dengan efek terapi yang efektif serta aman sangat dibutuhkan dewasa ini mengingat pentingnya efek terapeutik yang tepat dan minimnya efek samping yang ditimbulkan. Keadaan ini didapat antara lain dengan memodifikasi struktur senyawa obat dengan penambahan gugus yang bertujuan untuk mengetahui seberapa besar sumbangan gugus tersebut

dalam meningkatkan aktivitas dari struktur yang diduduki (Siswandono & Soekardjo, 2000).

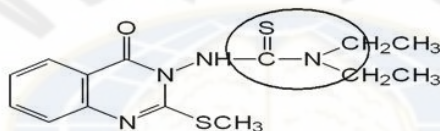
Telah dilakukan beberapa penelitian untuk mensintesis turunan tiourea, antara lain senyawa 1-metil-3-(2-metiltio-4-okso-3*H*-kuinazolin-3-il)tiourea, 1,1-dimetil-3-(2-metiltio-4-okso-3*H*-kuinazolin-3-il)tiourea, 1,1-dietil-3-(2-metiltio-4-okso-3*H*-kuinazolin-3-il)tiourea, 1-(pirolidinil)-3-(2-metiltio-4-okso-3*H*-kuinazolin-3-il)tiourea. Senyawa-senyawa tersebut mempunyai aktivitas analgesik (Alagarsamy *et al.*, 2004).



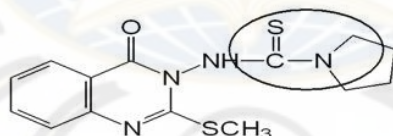
1-metil-3-(2-metiltio-4-okso-3*H*-kuinazolin-3-il)tiourea



1,1-dimetil-3-(2-metiltio-4-okso-3*H*-kuinazolin-3-il)tiourea



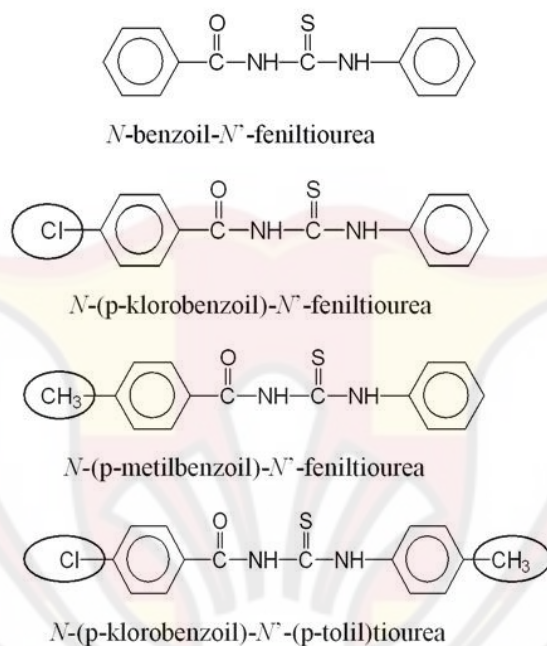
1,1-dietil-3-(2-metiltio-4-okso-3*H*-kuinazolin-3-il)tiourea



1-(pirolidinil)-3-(2-metiltio-4-okso-3*H*-kuinazolin-3-il)tiourea

**Gambar 1.1.** Struktur senyawa-senyawa turunan tiourea yang mempunyai aktivitas analgesik.

Dalam penelitian ini, akan diuji aktivitas analgesik senyawa turunan benzoiltiourea sebagai berikut:



**Gambar 1.2.** Struktur senyawa-senyawa turunan benzoiltiourea yang akan diuji aktivitas analgesik.

Adanya kemiripan struktur senyawa-senyawa turunan tiourea pada gambar 1.1. jika dibandingkan dengan senyawa-senyawa turunan benzoiltiourea seperti *N*-benzoil-*N'*-feniltiourea, *N*-(p-klorobenzoil)-*N'*-feniltiourea, *N*-(p-metilbenzoil)-*N'*-feniltiourea, *N*-(p-klorobenzoil)-*N'*-(p-tolil)tiourea, maka diharapkan juga senyawa turunan benzoiltiourea tersebut juga memiliki aktivitas sebagai analgesik. Pada penelitian ini, akan diuji aktivitas analgesik senyawa turunan benzoiltiourea berdasarkan pengaruh penambahan substituen kloro dan metil pada posisi *para* senyawa *N*-benzoil-*N'*-feniltiourea. Pada penelitian ini diharapkan dapat diketahui

pengaruh penambahan substituen kloro dan metil pada posisi *para* senyawa *N*-(*p*-klorobenzoil)-*N'*-feniltiourea, *N*-(*p*-metilbenzoil)-*N'*feniltiourea, *N*-(*p*-klorobenzoil)-*N'*-(*p*-tolil)tiourea terhadap aktivitas analgesik dibandingkan dengan natrium diklofenak.

Pada penelitian ini digunakan pembanding natrium diklofenak. Alasan penggunaannya karena natrium diklofenak sering digunakan untuk segala macam nyeri, efek samping yang ditimbulkan lebih ringan dari analgesik kuat lainnya (indometasin, piroxicam) (Tan & Rahardja, 2007).

Untuk mengetahui pengaruh penambahan substituen metil dan kloro pada posisi *para* senyawa *N*-benzoil-*N'*-feniltiourea terhadap aktivitas analgesik, dapat dilakukan dengan membandingkan harga  $ED_{50}$  senyawa *N*-benzoil-*N'*-feniltiourea dengan senyawa-senyawa turunan benzoiltiourea yang mempunyai substituen metil dan kloro pada posisi *para*.  $ED_{50}$  adalah dosis yang diperlukan untuk memberikan efek hambatan nyeri sebesar 50%.

Ada empat metode pengujian aktivitas analgesik yaitu metode stimulasi panas, stimulasi listrik atau elektrik, stimulasi tekanan, dan stimulasi kimiawi (Domer, 1971). Pada penelitian ini digunakan metode stimulasi kimia yaitu *Writhing test*. Metode ini dapat digunakan untuk mendeteksi analgesik opioid dan analgesik non-opioid. Metode ini lebih disukai karena dapat diperoleh perkiraan kuantitas aktivitas analgesik, telah digunakan pada banyak penelitian dan direkomendasikan sebagai metode skrining yang sederhana (Turner, 1965; Vogel, 2002). Hewan coba yang digunakan adalah *Mus musculus* (mencit). Nyeri diinduksi dengan injeksi asam asetat ke dalam rongga perut mencit. Reaksi mencit yang diamati adalah meregangkan badan, merentangkan badan, menarik kaki belakang ke atas, konstiksi perut. Reaksi-reaksi yang khas ini disebut *Writhing* (Domer, 1971; Turner, 1965).

**Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah**

1. Apakah senyawa *N*-benzoil-*N'*-feniltiourea, *N*-(*p*-klorobenzoil)-*N'*-feniltiourea, *N*-(*p*-metilbenzoil)-*N'*-feniltiourea, *N*-(*p*-klorobenzoil)-*N'*-(*p*-tolil)tiourea mempunyai aktivitas analgesik?
2. Bagaimana pengaruh penambahan substituen kloro dan metil pada posisi *para* senyawa *N*-benzoil-*N'*-feniltiourea terhadap aktivitas analgesik berdasarkan ED<sub>50</sub>?
3. Bagaimana potensi analgesik senyawa *N*-benzoil-*N'*-feniltiourea, *N*-(*p*-klorobenzoil)-*N'*-feniltiourea, *N*-(*p*-metilbenzoil)-*N'*-feniltiourea, *N*-(*p*-klorobenzoil)-*N'*-(*p*-tolil)tiourea dibandingkan dengan natrium diklofenak?

**Tujuan penelitian ini adalah:**

1. Mengetahui aktivitas analgesik senyawa *N*-benzoil-*N'*-feniltiourea, *N*-(4-klorobenzoil)-*N'*-feniltiourea, *N*-(*p*-metilbenzoil)-*N'*-feniltiourea, *N*-(*p*-klorobenzoil)-*N'*-(*p*-tolil)tiourea.
2. Menentukan pengaruh penambahan substituen kloro dan metil pada posisi *para* senyawa *N*-benzoil-*N'*-feniltiourea sebagai analgesik berdasarkan ED<sub>50</sub>
3. Membandingkan potensi analgesik antara *N*-benzoil-*N'*-feniltiourea, *N*-(4-klorobenzoil)-*N'*-feniltiourea, *N*-(*p*-tolilbenzoil)-*N'*-feniltiourea, *N*-(*p*-klorobenzoil)-*N'*-(*p*-tolil)tiourea dengan natrium diklofenak.

**Hipotesis penelitian yaitu:**

1. *N*-benzoil-*N'*-feniltiourea, *N*-(*p*-klorobenzoil)-*N'*-feniltiourea, *N*-(*p*-metilbenzoil)-*N'*-feniltiourea, *N*-(*p*-klorobenzoil)-*N'*-(*p*-tolil)tiourea mempunyai aktivitas analgesik.

2. Penambahan substituen kloro dan metil pada posisi para senyawa *N*-benzoi-*N'*-feniltiourea meningkatkan aktivitas analgesik.

**Manfaat penelitian ini adalah:**

Memperoleh data ilmiah senyawa *N*-fenil-*N'*benzoiltiourea, *N*-(*p*-klorobenzoi)-*N'*feniltiourea, *N*-(*p*-metil-benzoi)-*N'*-feniltiourea, *N*-(*p*-klorobenzoi)-*N'*-(*p*-tolil)tiourea memiliki aktivitas analgesik.

