

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Masalah

Pada umumnya, berbagai penyakit menimbulkan rasa nyeri dan hal inilah yang seringkali dikeluhkan oleh seseorang ketika merasa sakit. Kemampuan untuk mendiagnosis suatu penyakit pun tergantung pada sifat dari nyeri. Hal ini terkait bagaimana nyeri dapat menyebar dari tempat atau sumber sakit dan pada akhirnya dapat diketahui penyebabnya.

Nyeri merupakan perasaan sensoris dan emosional yang berhubungan dengan adanya kerusakan jaringan. Sebagai perasaan yang subjektif, ambang toleransi nyeri pada setiap orang berbeda-beda. Meskipun dirasakan sebagai sesuatu yang tidak menyenangkan, nyeri berperan sebagai mekanisme protektif bagi tubuh, yaitu menjadi tanda atau gejala dari suatu penyakit. Nyeri dapat disebabkan oleh rangsangan mekanik, fisik, atau kimiawi sehingga menimbulkan kerusakan jaringan. Rangsangan-rangsangan inilah yang memicu pelepasan zat-zat tertentu yang dikenal sebagai mediator nyeri (Mutschler, 1991).

Rasa nyeri dapat diredakan dengan analgesik, yaitu senyawa yang dapat mengurangi rasa nyeri tanpa menghilangkan kesadaran. Berdasarkan mekanisme kerjanya, analgesik dapat digolongkan menjadi dua, yaitu analgesik narkotik dan analgesik non narkotik. Analgesik narkotik bekerja secara sentral terhadap sistem saraf pusat (SSP) yang khusus digunakan untuk menghalau rasa nyeri hebat seperti pada penyakit kanker, sedangkan analgesik non narkotik bekerja secara perifer dan memiliki aktivitas analgesik yang lebih lemah bila dibandingkan dengan analgesik narkotik (Mutschler, 1991).

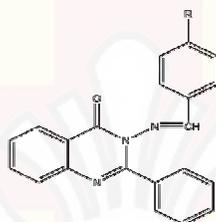
Penemuan senyawa analgesik yang lebih poten, belakangan ini sedang marak dilakukan. Salah satunya adalah senyawa kuinazolin-4(3*H*)-on yang selain memiliki aktivitas analgesik juga memiliki aktivitas lain seperti anti-inflamasi, antihipertensi, sedatif dan hipnotik, antihistamin, antimikroba, antikonvulsan, inhibisi enzim, dan antitumor (Mathew, 2008).

Berbekal data mengenai senyawa kuinazolin dan isokuinazolin yang memiliki aktivitas analgesik, maka Alagarsamy *et al.* (2002) telah melakukan sintesis dan evaluasi farmakologi dengan dasar senyawa kuinazolin. Pada tahun 2006, Almasirad *et al.* melakukan sintesis dan evaluasi farmakologi terhadap senyawa bioaktif baru turunan N-arilhidrazon dari asam mefenamat. Hasilnya menunjukkan bahwa senyawa turunan N-arilhidrazon dari asam mefenamat seperti yang ditunjukkan **pada gambar 1.1** memiliki potensi analgesik 3,6 kali lebih besar dibandingkan asam mefenamat. Adanya gugus hidrazon pada senyawa-senyawa turunan fenilhidrazon dapat menghambat enzim siklooksigenase (COX) yang berperan dalam produksi mediator peradangan dan nyeri serta dapat pula menghambat enzim 5-lipoksigenase (5-LO) yang menyebabkan hiperalgesia pada pasien inflamasi.



Gambar 1.1. Struktur yang menunjukkan (a) asam mefenamat dan (b) senyawa turunan N-arilhidrazon dari asam mefenamat.

Pada penelitian sebelumnya telah dilakukan uji aktivitas analgesik dari senyawa-senyawa turunan 3-benzilidenamino-2-fenil-kuinazolin-4(3H)-on dengan menggunakan metode *writhing test* (Brilianti, 2010). Hasil penelitian menunjukkan bahwa senyawa-senyawa tersebut memiliki persentase hambatan nyeri yang lebih tinggi dibandingkan dengan asam mefenamat baik pada dosis 5mg/kgBB maupun 10 mg/kgBB.



Gambar 1.2. Struktur senyawa turunan fenilkuinazolin-4(3H)-on.

Dalam penelitian ini, akan diuji aktivitas analgesik senyawa 3 - (2 klorobenzilidenamino) – 2-(p-klorofenil)kuinazolin-4(3H)-on dan 3-(2,4-diklorobenzilidenamino)-2-(p-klorofenil) kuinazolin-4(3H)-on pada dosis 5 mg/kg BB dan 10 mg/kg BB, di mana hal tersebut dimaksudkan untuk mengetahui ada tidaknya peningkatan aktivitas analgesik dengan adanya peningkatan dosis obat. Senyawa yang akan diujikan ditunjukkan pada **Gambar 1.3.** yang telah disintesis oleh Monica, L. (2010). Kedua senyawa yang akan diuji efek analgesiknya pada penelitian ini disintesis melalui tiga tahap reaksi. Pada tahap pertama terjadi reaksi antara asam antranilat dan *p*-klorobenzoilklorida membentuk senyawa 2-(*p*-klorofenil)-4*H*-3,1-benzoksazin-4-on. Reaksi pada tahap kedua adalah reaksi antara 2-(*p*-klorofenil)-4*H*-3,1-benzoksazin-4-on dan hidrazin hidrat membentuk senyawa 3-amino-2-(*p*-klorofenil)kuinazolin-4(3H)-on. Pada tahap ketiga terjadi reaksi antara 3-amino-2-(*p*-klorofenil)kuinazolin-4(3H)-on dan dua macam aldehid yaitu 2-klorobenzaldehid dan 2,4-diklorobenzaldehid

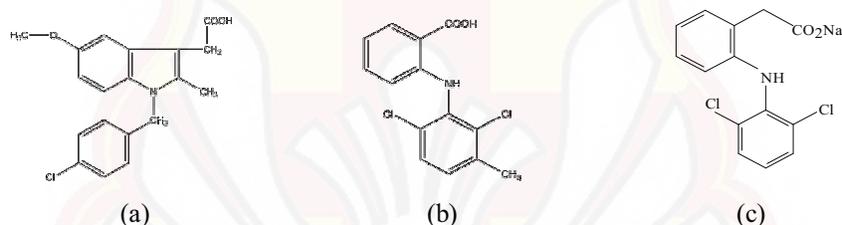
membentuk dua senyawa turunan kuinazolin yaitu 3-(2-klorobenzilidenamino)-2-(p-klorofenil)kuinazolin-4-on dan 3-(2,4-diklorobenzilidenamino)-2-(p-klorofenil)kuinazolin-4-on. Reaksi pada tahap satu dan dua terjadi melalui reaksi substitusi nukleofilik, sedangkan pada tahap tiga terjadi melalui reaksi adisi nukleofilik (Monica, 2010).



Gambar 1.3. Struktur senyawa (a) 3-(2-klorobenzilidenamino)-2-(p-klorofenil)kuinazolin-4(3*H*)-on dan (b) 3-(2,4-diklorobenzilidenamino)-2-(p-klorofenil)kuinazolin-4(3*H*)-on.

Senyawa yang akan diujikan pada penelitian ini memiliki kemiripan struktur dengan senyawa turunan fenilkuinazolin-4(3*H*)-on yang telah diuji aktivitas analgesiknya, yaitu sama-sama memiliki inti fenilkuinazolin, sehingga diharapkan senyawa 3-(2-klorobenzilidenamino)-2-(p-klorofenil)kuinazolin-4(3*H*)-on dan 3-(2,4-diklorobenzilidenamino)-2-(p-klorofenil)kuinazolin-4(3*H*)-on juga memiliki aktivitas dalam menghambat rasa nyeri, selain itu beberapa senyawa golongan AINS yang memiliki substituen kloro pada strukturnya seperti diklofenak, indometasin dan asam meklofenamat menunjukkan aktivitas yang bermakna dalam menghambat siklooksigenase sehingga dapat menimbulkan efek anti-inflamasi, analgesik dan antipiretik (Katzung, 2002). Dari uraian tersebut di atas diharapkan dengan adanya penambahan substituen kloro pada gugus fenil pada posisi nomor dua dari senyawa yang akan diujikan, dapat

menunjukkan peningkatan aktivitas analgesik. Hal yang sama juga diharapkan pada penambahan substituen 2-klorobenzaldehid dan 2,4-diklorobenzaldehid pada senyawa 3-amino-2-(*p*-klorofenil)kuinazolin-4(3*H*)-on, yang diharapkan dapat meningkatkan aktivitas analgesik dari senyawa-senyawa tersebut.



Gambar 1.4. Struktur senyawa (a) indometasin (b) asam meklofenamat dan (c) diklofenak (Katzung, 2002).

Pada penelitian ini digunakan asam mefenamat sebagai pembanding, sebab asam mefenamat dan senyawa yang akan diujikan dalam penelitian ini sama-sama merupakan turunan asam antranilat, selain itu asam mefenamat juga tergolong NSAIDs (*Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs*) yang kuat dengan efek samping yang ringan (Tan & Rahardja, 2008).

Metode pengujian yang digunakan untuk menentukan ada tidaknya efek analgesik pada penelitian ini adalah metode penghambatan nyeri (*writhing test*), yaitu dengan mengamati jumlah geliat dari mencit sebagai respon konstiksi abdominal setelah diberi bahan penginduksi nyeri. Mencit diinduksi dengan senyawa kimia asam asetat 0,6 % yang disuntikkan secara intraperitoneal. Sebagai hewan coba digunakan mencit (*Mus musculus*) karena memiliki beberapa keuntungan yaitu, lebih ekonomis, ukuran kecil, dan dasar fisiologisnya dekat dengan manusia.

Mencit yang digunakan adalah mencit jantan dengan umur 2-3 bulan dan berat 20-25 gram. Agar hewan coba yang digunakan homogen maka dipilih mencit dengan jenis kelamin jantan.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang masalah di atas maka masalah penelitian dapat dirumuskan sebagai berikut:

1. Apakah senyawa 3-(2-klorobenzilidenamino)-2-(p-klorofenil) kuinazolin-4(3*H*)-on dan senyawa 3-(2,4-diklorobenzilidenamino)-2-(p-klorofenil) kuinazolin-4(3*H*)-on memiliki aktivitas analgesik?
2. Bagaimana potensi analgesik dari senyawa 3-(2-klorobenzilidenamino)-2-(p-klorofenil) kuinazolin-4(3*H*)-on dan senyawa 3-(2,4-diklorobenzilidenamino)-2-(p-klorofenil) kuinazolin-4(3*H*)-on dibandingkan dengan asam mefenamat?
3. Bagaimana pengaruh penambahan substituen 2-klorobenzaldehid dan 2,4-diklorobenzaldehid pada senyawa 3-amino-2-(p-klorofenil) kuinazolin-4(3*H*)-on terhadap aktivitas analgesik?

1.3. Tujuan Penelitian

1. Mengukur aktivitas analgesik senyawa 3-(2-klorobenzilidenamino)-2-(p-klorofenil) kuinazolin-4(3*H*)-on dan senyawa 3-(2,4-diklorobenzilidenamino)-2-(p-klorofenil) kuinazolin-4(3*H*)-on.
2. Membandingkan potensi analgesik antara senyawa 3-(2-klorobenzilidenamino)-2-(p-klorofenil) kuinazolin-4(3*H*)-on dan senyawa 3-(2,4-diklorobenzilidenamino)-2-(p-klorofenil) kuinazolin-4(3*H*)-on dengan asam mefenamat.

3. Menentukan pengaruh penambahan substituen 2-klorobenzaldehid dan 2,4-diklorobenzaldehid pada senyawa 3-amino-2-(p-klorofenil)kuinazolin-4(3*H*)-on terhadap aktivitas analgesik.

1.4. Hipotesis Penelitian

1. Senyawa 3-(2-klorobenzilidenamino)-2-(p-klorofenil)kuinazolin-4(3*H*)-on dan senyawa 3-(2,4-diklorobenzilidenamino)-2-(p-klorofenil)kuinazolin-4(3*H*)-on memiliki aktivitas analgesik.
2. Senyawa 3-(2-klorobenzilidenamino)-2-(p-klorofenil)kuinazolin-4(3*H*)-on dan senyawa 3-(2,4-diklorobenzilidenamino)-2-(p-klorofenil)kuinazolin-4(3*H*)-on memiliki aktivitas analgesik yang lebih besar dibandingkan dengan asam mefenamat.
3. Penambahan substituen 2-klorobenzaldehid dan 2,4-diklorobenzaldehid pada senyawa 3-amino-2-(p-klorofenil)kuinazolin-4(3*H*)-on akan meningkatkan aktivitas analgesik.

1.5. Manfaat Penelitian

Diharapkan senyawa 3-(2-klorobenzilidenamino)-2-(p-klorofenil)kuinazolin-4(3*H*)-on dan senyawa 3-(2,4-diklorobenzilidenamino)-2-(p-klorofenil)kuinazolin-4(3*H*)-on memiliki aktivitas analgesik yang lebih besar dibandingkan dengan asam mefenamat, dan dapat dijadikan sebagai calon obat analgesik baru setelah melalui pengujian lebih lanjut, seperti uji praklinik dan uji klinik.