

## BAB 1

### PENDAHULUAN

Sintesis merupakan uji nyata dengan menggunakan dan mengendalikan reaksi organik. Sintesis dapat pula dimanfaatkan untuk membuat zat yang belum diketahui sebelumnya tetapi diramalkan akan mempunyai sifat yang berguna, baik untuk menguji teori atau pun menciptakan produk kimia yang baru (Pine *et al*, 1988).

Pada periode perkembangan bahan obat organik telah banyak diberikan perhatian untuk mencari kemungkinan adanya hubungan antara struktur kimia, sifat-sifat kimia fisika dan aktivitas biologis senyawa aktif atau obat, kemudian bahan alamiah yang secara empirik telah digunakan oleh manusia untuk pengobatan, mulai dikembangkan lebih lanjut dengan cara isolasi zat aktif, diidentifikasi struktur kimianya dan kemudian diusahakan untuk dapat dibuat secara sintetik.

Turunan senyawa dengan struktur kimia yang berbeda dapat memberikan respons biologis yang sama oleh karena aktivitas turunan tersebut tidak tergantung pada struktur kimia yang spesifik, tetapi lebih tergantung pada sifat fisik, seperti kelarutan dan aktivitas termodinamika (Siswandono & Soekardjo, 2000).

Kebutuhan obat baru semakin meningkat seiring adanya efek samping yang ditimbulkan oleh obat yang telah beredar. Obat antiinflamasi merupakan jenis obat yang banyak digunakan saat ini.

Radang atau inflamasi dapat disebabkan oleh berbagai rangsangan yang mencakup luka-luka fisik, infeksi, panas dan interaksi antigen antibodi. (Houglum *et al*, 2005). Fenomena inflamasi ini meliputi kerusakan mikrovaskular, meningkatnya permeabilitas kapiler dan migrasi leukosit ke jaringan radang. Gejala proses inflamasi yang sudah dikenal ialah panas

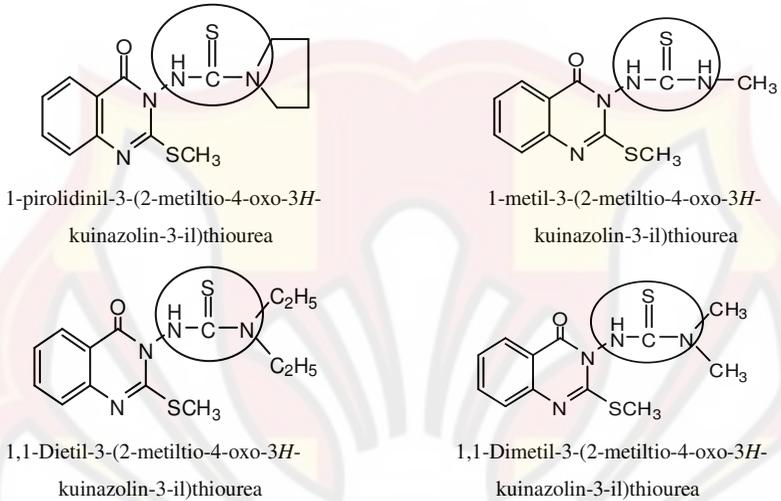
(kalor), merah (rubor), bengkak (tumor), nyeri (dolor) dan daya gerak berkurang (*function laesa*) (Gunawan, 2007).

Obat-obat antiinflamasi dibagi menjadi dua golongan, yaitu : golongan steroid (dexametason, betametason, triamcinolone) dan golongan non steroid. Obat antiinflamasi golongan non steroid yang sering digunakan saat ini adalah turunan asam salisilat, asam asetat, asam propionate, asam mefenamat, pirazolon dan oksikam (Gunawan, 2007). Obat-obat tersebut mempunyai efek samping yang merugikan, misalnya: salisilat memiliki efek samping iritasi lambung, perdarahan; turunan asam antranilat memiliki efek samping mual, diare, nyeri abdominal, anemia dan agranulositosis (Siswandono & Soekardjo, 2000).

Penelitian obat-obat antiinflamasi dilakukan terus-menerus, baik penemuan senyawa baru yang bertujuan menemukan senyawa obat yang memiliki aktivitas tinggi dan efek samping rendah, maupun untuk meningkatkan potensi obat-obat yang sudah ada melalui sintesis senyawa baru. Berdasarkan kelemahan obat-obat antiinflamasi yang telah ada, maka perlu dicari alternatif zat baru yang memiliki aktivitas antiinflamasi dengan mula kerja cepat, aktivitas tinggi dan efek samping yang rendah.

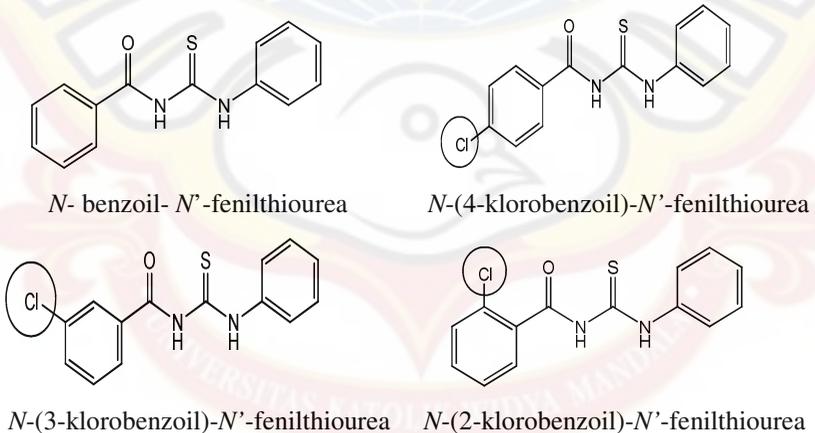
Salah satu strategi penting dalam pengembangan obat baru adalah dengan cara membuat turunan-turunan senyawa yang sudah diketahui aktivitasnya, kemudian menguji aktivitas turunan-turunan tersebut (Siswandono & Soekardjo, 2000).

Telah dilakukan beberapa penelitian untuk mensintesis turunan thiourea, antara lain senyawa 1-pirolidinil-3-(2-metiltio-4-oxo-3H-kuinazolin-3-il)thiourea, 1-metil-3-(2-metiltio-4-oxo-3H-kuinazolin-3-il)thiourea, 1,1-dimetil-3-(2-metiltio-4-oxo-3H-kuinazolin-3-il)thiourea, 1,1-dietil-3-(2-metiltio-4-oxo-3H-kuinazolin-3-il)thiourea, yang mempunyai aktivitas antiinflamasi



**Gambar 1.1.** Senyawa yang mempunyai rumus struktur mirip dengan senyawa benzoilthiourea.

Dalam penelitian ini, akan diuji aktivitas antiinflamasi senyawa turunan benzoilthiourea sebagai berikut:



**Gambar 1.2.** Senyawa turunan benzoilthiourea yang akan diuji aktivitas antiinflamasinya

.Pada penelitian ini, akan diuji aktivitas antiinflamasi senyawa turunan benzoil tiourea berdasarkan pengaruh penambahan substituen kloro pada posisi orto, meta dan para dari senyawa *N*-benzoil-*N'*-fenilthiourea. Pada penelitian ini digunakan Natrium Diklofenak sebagai pembanding dengan alasan karena Natrium diklofenak sering digunakan untuk segala macam nyeri, juga pada migraine dan encok. Natrium diklofenak juga termasuk NSAID yang terkuat daya antiradanganya (Tan dan Rahardja, 2002). Hal ini ditinjau dari prosentase penghambatan edema dan harga ED<sub>50</sub> (*Effective Dose 50%*). Harga ED<sub>50</sub> adalah dosis yang diperlukan untuk memberikan efek sebesar 50%.

Pengujian aktivitas antiinflamasi terdiri dari beberapa metode, yaitu: metode *paw oedema* (menggunakan induktor karagenan), metode permeabilitas vaskular (menggunakan induktor *evan's blue*), metode *oxazolone induced ear oedema in mice* (menggunakan induktor *oxazolone*), metode *pleurisy test* (menggunakan induktor histamine, bradikinin, prostaglandin, *mast sel degranulator*, dexstran, enzim, antigen, mikroba dan non spesifik iritan terpentin dan karagenan), metode kantung granuloma (menggunakan induktor *croton oil*) (Vogel, 2002). Pengujian aktivitas antiinflamasi pada penelitian ini menggunakan metode “*Paw Oedema*”, karena selain sederhana dan sering digunakan juga karena potensi senyawa uji belum diketahui, sehingga digunakan metode pengujian awal dan sederhana untuk skrining aktivitas antiinflamasi.

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

1. Apakah senyawa *N*-benzoil-*N'*-fenilthiourea, *N*-(4-klorobenzoil)-*N'*-fenilthiourea, *N*-(3-klorobenzoil)-*N'*-fenilthiourea, *N*-(2-klorobenzoil)-*N'*-fenilthiourea, mempunyai efek antiinflamasi ?

2. Bagaimana kekuatan senyawa *N*-benzoil-*N'*-fenilthiourea, *N*-(4-klorobenzoil)-*N'*-fenilthiourea, *N*-(3-klorobenzoil)-*N'*-fenilthiourea dan *N*-(2-klorobenzoil)-*N'*-fenilthiourea dibandingkan dengan Natrium Diklofenak?
3. Bagaimana pengaruh penambahan substituen kloro pada posisi *orto*, *meta* dan *para* dari senyawa *N*-benzoil-*N'*-fenilthiourea, *N*-(4-klorobenzoil)-*N'*-fenilthiourea, *N*-(3-klorobenzoil)-*N'*-fenilthiourea dan *N*-(2-klorobenzoil)-*N'*-fenilthiourea terhadap aktivitas sebagai antiinflamasi?

Adapun tujuan penelitian ini dapat diuraikan sebagai berikut :

1. Mengetahui aktivitas senyawa *N*-benzoil-*N'*-fenilthiourea, *N*-(4-klorobenzoil)-*N'*-fenilthiourea, *N*-(3-klorobenzoil)-*N'*-fenilthiourea dan *N*-(2-klorobenzoil)-*N'*-fenilthiourea
2. Membandingkan kekuatan antiinflamasi senyawa *N*-benzoil-*N'*-fenilthiourea, *N*-(4-klorobenzoil)-*N'*-fenilthiourea, *N*-(3-klorobenzoil)-*N'*-fenilthiourea dan *N*-(2-klorobenzoil)-*N'*-fenilthiourea dengan pembanding Natrium Diklofenak.
3. Menentukan pengaruh penambahan substituen kloro pada posisi *orto*, *meta* dan *para* dari senyawa *N*-benzoil-*N'*-fenilthiourea, *N*-(4-klorobenzoil)-*N'*-fenilthiourea, *N*-(3-klorobenzoil)-*N'*-fenilthiourea dan *N*-(2-klorobenzoil)-*N'*-fenilthiourea sebagai aktivitas antiinflamasi.

Hipotesis dari penelitian ini adalah bahwa senyawa *N*-benzoil-*N'*-fenilthiourea, *N*-(4-klorobenzoil)-*N'*-fenilthiourea, *N*-(3-klorobenzoil)-*N'*-fenilthiourea dan *N*-(2-klorobenzoil)-*N'*-fenilthiourea, memiliki aktivitas antiinflamasi terhadap tikus.

Dari penelitian ini diharapkan dengan penambahan substituen kloro pada posisi *orto*, *meta* dan *para* pada senyawa *N*-benzoil-*N'*-benzoilthiourea yakni senyawa *N*-(4-klorobenzoil)-*N'*-fenilthiourea,

*N*-(3-klorobenzoil)-*N'*-fenilthiourea, *N*-(2-klorobenzoil)-*N'*-fenilthiourea diperoleh data ilmiah sebagai aktivitas antiinflamasi terhadap tikus putih, sehingga dapat berguna dalam pengembangan ilmu, khususnya di bidang kefarmasian.

