

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

*International Association for the Study of Pain* (IASP) mendefinisikan nyeri sebagai perasaan yang tidak menyenangkan dan pengalaman emosional yang ditandai dengan potensi kerusakan jaringan dan merupakan sinyal bagi tubuh atau otak bahwa telah terjadi kerusakan jaringan (Raja *et al.*, 2020). Setiap orang dapat merasakan nyeri, dan terapi dini dari nyeri dianggap penting karena nyeri akut yang tidak ditanggulangi dengan baik dapat menjadi nyeri kronik (Kumar and Elavarasi, 2016). Berdasarkan data yang didapatkan dari *World Health Organization* pada tahun 2015, jumlah prevalensi nyeri secara keseluruhan prevalensi nyeri belum pernah diteliti di Indonesia, namun diperkirakan nyeri kanker dialami oleh sekitar 12,7 juta atau 5% dari penduduk Indonesia. Nyeri yang dialami pada penderita rematik di Indonesia mencapai 23,6%-31,3%, sedangkan pada pasien nyeri punggung bawah *low back pain* (LBP) sebanyak 40% dengan prevalensi pada laki-laki 18,2% dan perempuan 13,6% (Nafis *et al.*, 2021). Nyeri dapat dihilangkan menggunakan analgesik.

Analgesik atau obat penghilang nyeri merupakan senyawa yang digunakan untuk mengurangi rasa sakit tanpa mempengaruhi kesadaran (Sariana, 2011). Golongan analgesik dibagi ke dalam dua kelompok, yaitu obat golongan opioid dan non-opioid. Beberapa obat analgesik opioid seperti morfin dan codein dan untuk obat analgesik non-opioid seperti paracetamol dan asam asetat (Tjay dan Rahardja, 2007). Obat golongan analgesik bekerja dengan cara meningkatkan nilai batas persepsi nyeri dengan meningkatkan aktivitas pada tahap modulasi. Analgesik opioid

bekerja dengan mengikat reseptor Mu di sistem saraf dan berakibat pada penutupan kanal ion  $\text{Ca}^{2+}$  sehingga menyebabkan penurunan influks ion  $\text{Ca}^{2+}$  serta efluks ion  $\text{K}^+$ . Dampak dari perubahan permeabilitas ion tersebut adalah mencegah terjadinya depolarisasi pembentukan potensial aksi sehingga pelepasan neurotransmitter (serotonin, GCP, substansi P) untuk transmisi nyeri terhenti. Pada analgesik non opioid, efek analgesik dihasilkan melalui mekanisme modulasi perifer melalui penghambatan enzim sikloosigenase (COX) sehingga terjadi penurunan produksi prostaglandin. Penggunaan dalam jangka waktu yang panjang tentu akan meningkatkan resiko pada efek samping dari obat-obatan (Aronson, 2010).

Pemilihan obat yang sering digunakan untuk penanganan nyeri adalah obat-obat NSAIDs (*non steroid antiinflammation drugs*). Golongan NSAIDs merupakan salah satu kelas obat yang paling banyak digunakan di seluruh dunia. Diperkirakan lebih dari 30 juta orang memakai NSAIDs setiap hari. Efek samping yang ditimbulkan dari pemakaian obat NSAIDs dan obat analgesik lainnya cukup beragam seperti iritasi mukosa lambung dengan resiko tukak lambung, kerusakan pada hati, reaksi alergi kulit, dan tinnitus (Tjay dan Rahardja, 2007).

Dengan adanya resiko terjadinya efek samping yang timbul dari penggunaan analgesik yang berkepanjangan maka dapat dilakukan pengembangan obat baru yang bertujuan untuk menghasilkan analgesik dengan efek samping minimal, kerja lebih selektif, masa kerja lebih lama, serta meningkatkan kenyamanan pemakaian obat dengan menggunakan tanaman herbal. Penggunaan obat herbal secara umum dinilai lebih aman, hal ini disebabkan karena obat herbal memiliki efek samping yang relatif sedikit (Auliyah, Lontuconsina dan Thalib, 2019). Salah satu tumbuhan yang ditemukan dan telah dibuktikan secara turun temurun di Indonesia adalah rimpang kunyit, pada rimpang kunyit mengandung senyawa kandungan

kimia tanaman kunyit antara lain 4,2-14% minyak atsiri, 4,4-12,7% minyak lemak, dan 60-70% kurkuminoid. Senyawa kurkumin merupakan senyawa yang telah banyak diteliti memiliki aktivitas farmakologi (Nafiannisa, 2020).

Kurkumin atau (1E,6E)-1,7-bis(4-hidroksi-3-metoksifenil)-1,6-heptadien-3,5-dion merupakan salah satu senyawa polifenol yang terdapat dalam rimpang kunyit (*Curcuma longa L*). Dalam berbagai penelitian menunjukkan bahwa senyawa kurkumin memiliki aktivitas yang luas, diantaranya sebagai antioksidan, antibakteri, antikanker, antidiabetes dan antiinflamasi (Anisa, Anwar dan Afriyani, 2020). Menurut Widiatami, Widyawati dan admini (2018) kurkumin memiliki kemampuan untuk menghambat aktivasi mediator nyeri yaitu melalui ikatan dengan enzim siklooksigenase-2 dan lipooksigenase. Kurkumin pada saat diberikan secara sistemik, efek analgesik dapat dikaitkan dengan penekanan nitrit otak dan serum TNF- $\alpha$  dan dihubungkan dengan efek antagonis pada saluran reseptor transien potensial vanilloid I (TRPV-1) (Yeon *et al.*, 2010). Pada penelitian yang dilakukan oleh Hasan *et al.* (2014), didapatkan hasil pemberian kurkumin dengan dosis 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB dan 400 mg/kgBB secara signifikan dapat mengurangi geliat mencit sebagai respon nyeri setelah diinduksi asam asetat 1% ( $p \leq 0,005$ ). Pemberian kurkumin dengan dosis 100, 200, dan 400 mg/kgBB dapat mengurangi geliatan mencit secara berturut-turut sebesar 27,6%; 31%; dan 34,5% dimana dosis 400 mg/kgBB memiliki efektifitas yang lebih besar dari pada aspirin dosis 200 mg yang hanya mampu mengurangi geliat mencit sebesar 31%.

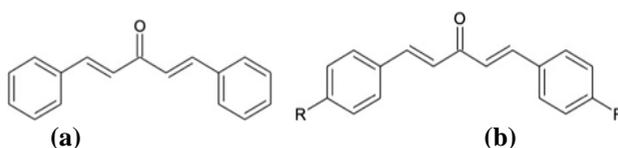
Menurut beberapa studi, kurkumin memiliki tingkat keamanan yang tinggi meskipun digunakan pada dosis yang tinggi pada subjek penelitian hewan maupun manusia. Meskipun memiliki efikasi dan keamanan yang baik, kurkumin memiliki *uptake* seluler yang rendah dan bioavailabilitas yang buruk akibat kelarutannya yang rendah (Bukhari *et al.*, 2013; Chauhan *et al.*,

2018). Kurkumin memiliki beberapa kekurangan seperti kelarutan dalam air yang rendah, bioavailabilitas yang rendah, sehingga kestabilan kurkumin sangat dipengaruhi oleh cahaya dan pH lingkungan. Kurkumin mudah terhidrolisis dan terdegradasi menjadi asam ferulat apabila dalam lingkungan dengan kondisi basa karena adanya gugus metilen aktif (Anisa Anwar dan Afriyani, 2020). Dapat melakukan modifikasi struktur molekul senyawa turunan kurkumin yang telah diketahui aktivitas biologisnya dan merupakan salah satu strategi untuk pengembangan obat. Modifikasi tersebut bertujuan untuk mendapatkan senyawa baru yang mempunyai aktivitas lebih tinggi, masa kerja lebih panjang, tingkat kenyamanan yang lebih tinggi, toksisitas atau efek samping yang lebih rendah, lebih selektif dan lebih stabil.

Dibenzalaseton dengan nama IUPAC (1E,4E)-1,5-diphenyl-1,4-pentadien-3-on adalah analog monoketon dari senyawa kurkumin yang memiliki gugus karbonil  $\alpha,\beta$ -tak jenuh pada sistem konjugasinya (Chauhan *et al.*, 2018). Sintesis senyawa Dibenzalaseton dan turunannya dapat dilakukan dengan beberapa metode, seperti konvensional (pengadukan), reaksi bebas solven, *ultrasonic-assisted*, dan *microwave-assisted* (MWI). Pada penelitian yang dilakukan oleh Dohutia (2017) senyawa dibenzalaseton disintesis melalui reaksi kondensasi aldol dengan mereaksikan antara benzaldehid dengan aseton pada perbandingan 2:1 menggunakan katalis basa yaitu NaOH. Sintesis dibenzalaseton juga dilakukan oleh Chauhan *et al.* (2018) yaitu mereaksikan benzaldehid dengan aseton dalam etanol dengan kondisi basa, menggunakan NaOH pada suhu kamar dimana diperoleh hasil rendemen lebih dari 85%. Pada penelitian sebelumnya yang telah dilakukan pada turunan (1E,4E)-1,5-bis(4-metoksi- fenil-)penta-1,4-dien-3-on dilakukan dengan mencampurkan antara 4-metoksibenzaldehid dengan aseton (2:1) dalam 99% etanol dan menggunakan katalis natrium hidroksida 10% yang diteteskan secara perlahan hingga terbentuk endapan dan dicuci

dengan air dingin, kemudian dikeringkan dan melakukan rekristalisasi dengan etil asetat. Hasil yang diperoleh yaitu kristal kuning lemon sebesar 87% (Dohutia *et al.*, 2017). Pada penelitian lainnya yang dilakukan oleh Dasmasele (2021) senyawa dibenzalaseton disintesis dengan mereaksikan sebanyak 2 mmol benzaldehid dengan aseton sebanyak 1 mmol menggunakan pengadukan pada suhu ruang selama 2 jam dan diperoleh hasil rendemen sebesar 67,29%. Adapun turunan dibenzalaseton seperti (1E,4E)-1,5-bis-(4-metoksifenil)-penta-1,4-dien-3-on disintesis dengan mereaksikan 2 mmol benzaldehid dengan 1 mmol aseton pada perbandingan 2:1 menggunakan etanol dingin dan menambahkan natrium hidroksida dengan pengadukan selama 2 jam dalam suhu ruang dan dilakukan rekristalisasi dalam etil asetat atau etanol. Hasil rendemen yang diperoleh sebesar 72,5% dan titik leleh yang diperoleh 127-130 °C (Husain *et al.*, 2021).

Dalam penelitian ini akan dilakukan sintesis senyawa turunan dibenzalaseton yaitu 4,4'-dimetoksibenzalaseton sebab untuk membentuk senyawa turunan baru yang stabil. Senyawa tersebut dapat diperoleh dengan mereaksikan 4-metoksibenzaldehid dengan aseton dalam suasana basa. Struktur senyawa yang disintesis dilihat pada Gambar 1.1.



**Gambar 1.1** Struktur senyawa (a) dibenzalaseton (b) turunan dibenzalaseton (Husain *et al.*, 2021).

Pada penelitian ini dilakukan sintesis dengan menggunakan metode konvensional. Metode konvensional banyak dilakukan pada penelitian terdahulu yang dilakukan dengan cara pengadukan. Dengan metode konvensional reaksi akan berlangsung lebih lama sehingga menghasilkan

presentase rendemen yang banyak. Untuk mengetahui keberhasilan sintesis senyawa tersebut akan digunakan uji titik leleh, Kromatografi Lapis Tipis (KLT) yang juga akan dilanjutkan dengan spektrofotometri *InfraRed* (IR). Uji Kemurnian dengan titik leleh suatu senyawa dianggap murni apabila yang didapat memberikan jarak lebur (kecil dari atau sama dengan 2 °C). Pada KLT senyawa dianggap murni apabila menghasilkan 1 noda. Pada spektro *InfraRed* (IR) digunakan untuk mengidentifikasi gugus fungsi pada senyawa organik. Setelah dilakukan sintesis dan menghasilkan 4,4'-dimetoksibenzalaseton, senyawa tersebut akan dilakukan uji aktivitas analgesik menggunakan bantuan metode geliat untuk mengetahui bagaimana pengaruh dari gugus metoksi terhadap aktivitas analgesik.

Pengujian aktivitas analgesik akan dilakukan dengan metode stimulasi kimia (*writhing test*), yaitu geliatan mencit sebagai respon kontriksi abdominal setelah pemberian induksi nyeri. Metode ini dipilih karena merupakan metode yang sederhana, sensitif dan sering digunakan untuk menguji aktivitas analgesik pada bagian perifer. Hewan coba yang digunakan adalah mencit jantan (*Mus musculus*) karena harganya murah, mudah didapat dan sering digunakan dalam penelitian. Induksi nyeri yang digunakan adalah asam asetat 0,6% karena nyeri yang dihasilkan berasal dari reaksi inflamasi akut lokal, yaitu pelepasan proton H<sup>+</sup> dan asam arakidonat dari jaringan fosfolipid melalui jalur siklooksigenase dan menghasilkan prostaglandin, terutama prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) dan prostaglandin F<sub>2α</sub> (PGF<sub>2α</sub>) di dalam cairan peritoneal. Prostaglandin dapat menyebabkan rasa nyeri dan meningkatkan permeabilitas kapiler. Suatu senyawa yang dapat menghambat geliat pada tikus memiliki efek analgetik yang cenderung menghambat sintesis prostaglandin (Marlyne, 2012). Pada kelompok kontrol positif diberikan asetosal karena asetosal bekerja dapat menghambat enzim siklooksigenase 2 (COX-2), sehingga mencegah sintesis prostaglandin dan mengakibatkan

penurunan sensitifitas nosiseptor serta peningkatan nyeri (O'Neil C.K, 2008). Asetosal digunakan karena menjadi lini pertama untuk melihat hasil dari senyawa uji. Pada metode ini dapat diamati respon geliat yang terjadi karena pemberian rangsangan nyeri oleh suatu iritan. Pemberian iritan ini dilakukan dengan menginjeksikan asam asetat sebagai penginduksi nyeri secara intraperitonial pada mencit. Respon geliat ditandai dengan adanya kontraksi oto perut, perut menyentuh bagian lantai, tarikan kaki kebelakang, membengkokan kepala dan punggung meliuk (Gawade, 2012).

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka akan dilakukan penelitian sintesis senyawa turunan dibenzalaseton yaitu 4,4'-dimetoksi-dibenzalaseton dengan mereaksikan 4-metoksibenzaldehid dengan aseton dan uji aktivitas analgesik dari senyawa dibenzalaseton dan senyawa 4,4'-dimetoksidibenzalaseton dengan metode geliat.

## **1.2 Rumusan Masalah**

1. Apakah senyawa 4,4'-dimetoksidibenzalaseton dapat disintesis dengan mereaksikan 4-metoksibenzaldehid dan aseton menggunakan metode pengadukan?
2. Apakah senyawa 4,4'-dimetoksidibenzalaseton memiliki aktivitas analgesik terhadap mencit (*Mus musculus L*) menggunakan metode *writhing test*?
3. Bagaimana aktivitas analgesik senyawa 4,4'-dimetoksidibenzalaseton dibandingkan dengan dibenzalaseton?
4. Bagaimana aktivitas analgesik senyawa 4,4'-dimetoksidibenzalaseton dibandingkan dengan asetosal?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

1. Mendapatkan senyawa 4,4'-dimetoksibenzalaseton dengan mereaksikan 4-metoksibenzaldehid dan aseton menggunakan metode pengadukan.
2. Mengetahui aktivitas analgesik senyawa 4,4'-dimetoksibenzalaseton terhadap mencit (*Mus musculus L*) menggunakan metode *writhing test*.
3. Membandingkan aktivitas analgesik pada senyawa 4,4'-dimetoksibenzalaseton dengan dibenzalaseton.
4. Membandingkan aktivitas analgesik senyawa 4,4'-dimetoksibenzalaseton dibandingkan dengan asetosal.

### **1.4 Hipotesis penelitian**

1. Senyawa 4,4'-dimetoksibenzalaseton dapat disintesis dengan mereaksikan 4-metoksibenzaldehid dan aseton dengan menggunakan metode pengadukan.
2. Senyawa 4,4'-dimetoksibenzalaseton memiliki aktivitas analgesik terhadap mencit (*Mus musculus L*) dengan menggunakan metode *writhing test*.
3. Senyawa 4,4'-dimetoksibenzalaseton memiliki aktitas analgesik yang lebih baik dibandingkan dengan dibenzalaseton.
4. Senyawa 4,4'-dimetoksibenzalaseton memiliki aktitas analgesik yang lebih baik dibandingkan dengan asetosal.

### **1.5 Manfaat penelitian**

Dengan adanya penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi guna pengembangan obat baru mengenai senyawa hasil reaksi benzaldehid dan aseton beserta turunannya khususnya informasi mengenai

senyawa hasil reaksi 4-metoksibenzaldehid dan aseton yang menghasilkan 4,4'-dimetoksidibenzalaseton dengan menggunakan metode konvensional dan di uji aktivitas analgesik menggunakan metode *writhing test*.