

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Usaha untuk meredakan nyeri sudah dimulai sejak manusia ada. Tulisan-tulisan kuno, baik yang nyata maupun fiksi, berhubungan dengan obat-obat rahasia, ritual keagamaan, dan metode lain untuk meredakan nyeri. Pada era modern sekarang ini, analgesik sintetik secara perlahan dikembangkan. *Analgesik* diartikan sebagai obat yang menyebabkan ketidakpekaan terhadap nyeri tanpa kehilangan kesadaran (Robert, 2011). Di masa sekarang ini obat golongan analgesik atau pengurang rasa nyeri merupakan salah satu obat yang dipakai secara bebas.

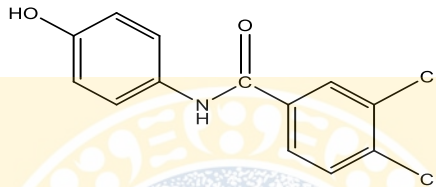
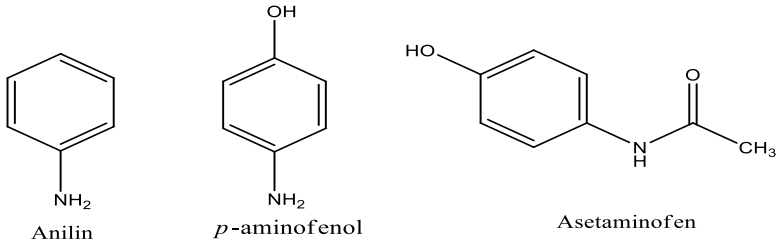
Nyeri merupakan salah satu gejala yang mengawali suatu penyakit. Nyeri dapat disebabkan oleh rangsangan kimiawi, mekanis atau fisis (listrik dan kalor) yang dapat menimbulkan kerusakan pada jaringan (Tjay dan Rahardja, 2008). Nyeri terjadi setiap kali ada jaringan yang rusak dan hal itu menyebabkan individu bereaksi untuk menghapus stimulus nyeri (Guyton and Hall, 2006).

Analgesik merupakan senyawa yang dapat menekan fungsi sistem saraf pusat secara selektif, dan digunakan untuk mengurangi rasa sakit tanpa mempengaruhi kesadaran. Analgesik bekerja dengan cara meningkatkan nilai ambang persepsi rasa sakit, yang terbagi atas dua golongan berdasarkan mekanisme kerjanya di tingkat molekul, yaitu analgesik narkotik dan analgesik non narkotik. Analgesik narkotik adalah senyawa

yang dapat menekan fungsi sistem saraf pusat secara selektif, digunakan untuk mengurangi rasa sakit, yang moderat ataupun berat, seperti rasa sakit yang disebabkan oleh penyakit kanker, serangan jantung akut, sesudah operasi dan kolik usus atau ginjal, sedangkan analgetika non narkotik digunakan untuk mengurangi rasa sakit yang ringan sampai moderat, sehingga disebut analgetika ringan. Analgetika non narkotik bekerja pada perifer dan sistem saraf pusat (Purwanto dan Susilowati, 2008). Berdasarkan struktur kimianya analgesik non narkotik yang berfungsi sebagai analgesik-antipiretik adalah golongan anilin dan *p*-aminofenol. Analgesik-antipiretik digunakan untuk pengobatan simptomatik, yaitu hanya meringankan gejala penyakit, tidak menyembuhkan atau menghilangkan penyebab penyakit. Efek samping yang ditimbulkan antara lain adalah methemoglobin dan hepatotoksik. Salah satu contoh turunan *p*-aminofenol yaitu asetaminofen (parasetamol), merupakan analgesik-antipiretik yang populer dan banyak digunakan di Indonesia (Siswandono dan Soekardjo, 2008). Oleh sebab itu perlu dilakukan suatu pengembangan analgesik baru yang terutama dapat memberikan aktivitas farmakologi optimal dengan efek samping minimal.

Salah satu cara yang dapat dilakukan untuk memperoleh suatu analgesik dengan aktivitas maksimal dan efek samping minimal yaitu dengan modifikasi struktur *p*-aminofenol yang merupakan produk metabolit dari anilin, toksisitasnya lebih rendah dibanding anilin dan terlalu toksik untuk langsung digunakan sebagai obat sehingga perlu dilakukan modifikasi struktur untuk mengurangi toksisitasnya (Siswandono dan Soekardjo, 2008).

Beberapa contoh senyawa turunan anilin dan *p*-aminofenol dapat dilihat pada Gambar 1.1 :



N-(3,4-diklorobenzoil)-*p*-aminofenol

Gambar 1.1 Senyawa turunan anilin dan *p*-aminofenol

Aktivitas biologis dipengaruhi oleh sifat kimia fisika, yaitu sifat lipofilik, elektronik dan sterik. Sifat lipofilik terutama mempengaruhi kemampuan senyawa dalam menembus membran biologis, sifat elektronik mempengaruhi penembusan senyawa dalam membran biologis dan ikatan obat dengan reseptor, sedangkan sifat sterik terutama menentukan keserasian interaksi molekul senyawa dengan reseptor dalam sel (Korolkovas, 1988).

Penelitian ini dilakukan dalam upaya mendapatkan senyawa turunan *p*-aminofenol yang mempunyai aktivitas analgetik antiinflamasi lebih tinggi. Pada penelitian ini dilakukan preparasi senyawa turunan *p*-aminofenol yaitu *N*-(3,4-diklorobenzoil)-*p*-aminofenol dengan cara mereaksikan *p*-aminofenol dengan 3,4-diklorobenzoil klorida (Pudjono, *et al.*, 2011).

Ada beberapa pendekatan multidisiplin yang diperlukan pada proses pengembangan obat. Hal ini bertujuan untuk meminimalkan faktor coba-coba (*trial and error*) yang membutuhkan banyak waktu dan biaya

(Siswandono dan Soekardjo, 2008). Pendekatan kolektif akan membentuk dasar dari rancangan obat (Mandal *et al*, 2009). Pendekatan kolektif yang dilakukan pada penelitian ini adalah membandingkan nilai sifat fisika kimia parasetamol dengan senyawa *N*-(3,4-diklorobenzoil)-*p*-aminofenol. Berdasarkan perhitungan nilai sifat fisika kimia secara teoritis menggunakan program komputer ChemBioDraw Ultra 11.0 didapatkan bahwa nilai log P (log koefisien partisi) parasetamol adalah 0,28 dan log P senyawa *N*-(3,4-diklorobenzoil)-*p*-aminofenol adalah 3,57. Nilai MR (*molar refractivity*) parasetamol adalah 40,2 cm³/mol dan nilai MR senyawa *N*-(3,4-diklorobenzoil)-*p*-aminofenol adalah 69,59 cm³/mol.

Nilai Log P senyawa *N*-(3,4-diklorobenzoil)-*p*-aminofenol lebih besar dibanding parasetamol. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa hasil modifikasi *N*-(3,4-diklorobenzoil)-*p*-aminofenol memiliki lipofilitas lebih baik, sehingga kemampuan menembus membran lebih baik dibanding parasetamol.

Rancangan sintesis dalam penelitian ini adalah melakukan reaksi asilasi dari *p*-aminofenol dengan 3,4-diklorobenzoil klorida menggunakan reaksi *Schotten-Baumann* yang dimodifikasi. Dalam reaksi *Schotten-Baumann* digunakan larutan NaOH untuk suasana basa, sedangkan dalam penelitian ini digunakan trietilamin yang juga dapat berfungsi sebagai katalis. *p*-aminofenol mempunyai dua gugus yang bersifat nukleofil yaitu gugus NH₂ dan OH. Gugus NH₂ mempunyai sifat nukleofil lebih besar dibanding gugus OH sehingga lebih dahulu menyerang atom C yang bermuatan positif dari gugus benzoil klorida membentuk senyawa *N*-(3,4-diklorobenzoil)-*p*-aminofenol. Senyawa hasil sintesis yang diperoleh diuji kemurniannya dengan penentuan jarak lebur dan kromatografi lapis tipis, dan analisis strukturnya dilakukan dengan menggunakan spektrofotometer

ultraviolet (UV), spektrofotometer infra merah (IR), spektrometer resonansi magnet inti ($^1\text{H-NMR}$) dan spektrometer massa (Diyah, *et al*, 2002).

Pada penelitian terdahulu, telah dilakukan sintesis senyawa turunan *p*-aminofenol lainnya dengan metode *Schotten-Baumann* seperti, *N*-(4-hidroksifenil)heksanamida dan *N*-(4-hidroksifenil)oktanamida. Setelah dilakukan uji aktivitas analgesik pada mencit, senyawa-senyawa tersebut menunjukkan aktivitas analgesik yang lebih besar dibandingkan dengan senyawa pembanding yaitu parasetamol (Saufi, 2014; Subanes, 2014).

Untuk mengetahui efek analgesik suatu senyawa, dapat digunakan beberapa metode antara lain metode stimulasi panas dengan pemanasan *hot plate* pada mencit, stimulasi listrik atau stimulasi tekanan pada ekor mencit, dan stimulasi kimiawi yang dilakukan pada mencit dengan diberi senyawa penginduksi nyeri (*Writhing test*). Senyawa yang digunakan sebagai penginduksi nyeri adalah fenilquinon, bradikinin, larutan KCl 2%, larutan NaCl 4%, larutan asam asetat atau histamin (Vogel, 2002). Respon nyeri yang tampak akibat kimia yaitu menggeliatnya mencit (*Mus musculus*) akibat kontraksi abdominal setelah pemberian senyawa penginduksi nyeri (*Writhing test*) (Dyah, *et al*, 2002). Metode *Writhing test* lebih sering digunakan karena dapat diperoleh perkiraan kuantitas aktivitas analgesik, selain itu metode ini sederhana, mudah pelaksanaan dan pengamatan menggeliatnya mencit. Dalam penelitian ini sebagai penginduksi nyeri digunakan larutan asam asetat 0.6 % v/v, karena mudah didapat dan merupakan penginduksi nyeri yang sering dalam uji analgesik dengan metode *Writhing test*.

Uji aktivitas analgesik dari senyawa *N*-(3,4-diklorobenzoil)-*p*-aminofenol dilakukan dengan memberikan senyawa uji beberapa waktu sebelum induksi nyeri. Aktivitas analgesik dinyatakan sebagai persentase hambatan nyeri, yang ditentukan dengan mengamati penurunan frekuensi

geliat dengan adanya senyawa uji. Dari persentase hambatan nyeri dapat dihitung ED50 dari senyawa *N*-(3,4-diklorobenzoil)-*p*-aminofenol sehingga dapat diketahui apakah senyawa tersebut lebih aktif dibanding parasetamol.

Dari hasil penelitian diharapkan diperoleh senyawa *N*-(3,4-diklorobenzoil)-*p*-aminofenol dengan aktivitas analgesik yang lebih tinggi daripada parasetamol. Hasil penelitian di atas kiranya dapat memberikan sumbangan kepada dunia kesehatan dalam usaha penemuan obat baru untuk penanggulangan penyakit sakit kepala dan nyeri badan dan pada dunia kefarmasian, sebagai salah satu jalur untuk pengembangan lebih lanjut struktur molekul obat dalam usaha mendapatkan obat baru yang poten dengan toksisitas rendah.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian di atas dapat dirumuskan permasalahan sebagai berikut :

1. Apakah senyawa *N*-(3,4-diklorobenzoil)-*p*-aminofenol dapat dihasilkan dari reaksi asilasi *p*-aminofenol dengan pereaksi 3,4-diklorobenzoil klorida?
2. Apakah senyawa *N*-(3,4-diklorobenzoil)-*p*-aminofenol mempunyai aktivitas analgesik pada mencit (*Mus musculus*) yang lebih besar dibanding parasetamol dengan uji aktivitas *Writhing test*.

1.3 Tinjauan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah :

1. Mendapatkan senyawa baru *N*-(3,4-diklorobenzoil)-*p*-aminofenol melalui reaksi asilasi *p*-aminofenol dengan pereaksi 3,4-diklorobenzoil klorida.

2. Mengetahui aktivitas analgesik senyawa *N*-(3,4-diklorobenzoil)-*p*-aminofenol dan membandingkan dengan aktivitas analgesik parasetamol menggunakan uji aktivitas *Writhing test*.

1.4 Manfaat Penelitian

Dari hasil penelitian diharapkan senyawa hasil modifikasi *p*-aminofenol memiliki aktivitas yang lebih besar dibandingkan dengan parasetamol, sehingga didapatkan senyawa turunan *p*-aminofenol yang dapat digunakan sebagai alternatif calon obat NSAID baru.

