BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Semua orang pasti pernah mengalami nyeri, mulai dari nyeri ringan sampai nyeri berat yang dapat mengganggu aktivitas. Nyeri dapat diartikan sebagai tanda adanya kerusakan atau gangguan pada tubuh sehingga seseorang memerlukan obat penghilang rasa nyeri. Salah satu contoh obat penghilang rasa nyeri adalah obat analgesik.

Obat analgesik adalah obat yang dapat mengurangi atau menghilangkan rasa nyeri tanpa mempengaruhi kesadaran. Berdasarkan sifat farmakologinya, analgesik dibagi menjadi dua golongan, yaitu golongan analgesik narkotik/opioid dan analgesik non narkotik (Tjay dan Rahardja, 2007). Secara umum obat analgesik bekerja dengan cara menghambat enzim siklooksigenase (COX) sehingga menganggu proses sintesis asam arakhidonat menjadi prostaglandin (Ikawati, 2011).

Obat analgesik dapat disintesis dari berbagai macam senyawa aktif. Salah satu senyawa yang dapat disintesis adalah senyawa kalkon. Senyawa kalkon merupakan salah satu senyawa golongan flavonoid yang memiliki struktur dasar berupa 2 cincin aromatik (cincin A dan B) yang saling berikatan. Kedua cincin aromatik tersebut dihubungkan dengan tiga atom karbon yang terikat dalam sistem karbonil α, β tak jenuh sehingga memiliki aktivitas biologi (Tiwari, *et al*., 2011).

Penelitian tentang senyawa kalkon dan turunannya sebagai analgesik telah banyak dilakukan. Senyawa 2,4-dikloro-4′N[N′(4″metilfenilsulfonil)-urenil]kalkon (Me-UCH9) merupakan senyawa turunan kalkon memiliki efektivitas analgesik dan antiinflamasi. Senyawa ini mampu melakukan penghambatan secara ganda kerja dari enzim siklooksigenase-2 dan 5-lipooksigenase (5-LO) (Araico, *et al*., 2007). Senyawa 2'-dihidroksi kalkon juga telah diteliti dapat menghambat produksi prostaglandin E_2 (PGE_2) pada sel (Tran, *et al*., 2008).

Turunan senyawa kalkon lainnya yaitu 1-(2,3,4-trimetoksifenil)-3-(3-(2-kloroquinolinil)-2-propen-1-on atau TQ telah diteliti memiliki aktivitas analgesik dan antiinflamasi dengan cara menghambat produksi eikosanoid yang berperan dalam proses peradangan dan nyeri serta menghambat kerja dari COX dan 5-LO (De Leon, *et al*., 2003). Heidari *et al*, (2009) telah menguji senyawa 3,4-dihidroksikalkon (RDHC) menggunakan dua tes yaitu, uji formalin dan *hot plate test*. Hasil menunjukkan bahwa RDC memiliki aktivitas analgesik dan antiinflamasi yang signifikan dalam kedua tes tersebut.

Selanjutnya senyawa yang juga berpotensi sebagai analgesik lainnya adalah senyawa AEW1. Senyawa AEW1 merupakan salah satu contoh dari senyawa kalkon yang telah disintesis oleh Wibowo (2013) dan terbukti memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi dan antioksidan. Hasil uji menunjukkan senyawa ibuprofen dan senyawa AEW1 memiliki aktivitas antiinflamasi dengan kemampuan yang tidak jauh berbeda. Selain itu, senyawa ini juga telah diteliti memiliki aktivitas antioksidan sangat kuat, dengan nilai

IC_{50} penangkapan radikal bebas DPPH, kemampuan mengkelat logam, dan penghambatan oksidasi asam linoleat berturut-turut 4,471±0,052 µg/ml; 6,273±0,025 µg/ml; 134,24 µg/ml serta kemampuan mereduksi besi (III) menjadi besi (II) sebesar 0,71 mg (Susidarti, 2012).

Terdapat hubungan aktivitas antioksidan dan antiinflamasi dengan efek analgesik. Senyawa radikal bebas yang ditangkap oleh antioksidan ternyata bertanggung jawab terhadap proses patogenesis inflamasi dan nyeri (Winrow, *et al*., 1993). Radikal bebas serta spesies oksigen reaktif (ROS) diketahui sebagai *second messenger* (pembawa pesan kedua) yang terlibat dalam sensitisasi nyeri dari *dorsal horn neuron* dan memainkan peranan penting dalam nyeri neuropatik (Zhang, *et al*., 2010) (Ali dan Salter, 2001). Senyawa AEW1 yang telah diteliti memiliki efek antioksidan dan antiinflamasi, sehingga senyawa ini diduga akan berefek baik sebagai analgesik. Oleh karena itu, penelitian senyawa AEW1 sebagai analgesik harus dilakukan.

Allah SWT telah berfirman dalam surat Ar-Rahman ayat 33 yang berbunyi:

يَٰمَعۡشَرَ ٱلۡجِنِّ وَٱلۡإِنسِ إِنِ ٱسۡتَطَعۡتُمۡ أَن تَنفُذُواْ مِنۡ أَقۡطَارِ ٱلسَّمَٰوَٰتِ
وَٱلۡأَرۡضِ فَٱنفُذُواْۚ لَا تَنفُذُونَ إِلَّا بِسُلۡطَٰنٖ ٣٣

"*Hai jama`ah jin dan manusia, jika kamu sanggup menembus (melintasi) penjuru langit dan bumi, maka lintasilah, kamu tidak dapat menembusnya melainkan dengan kekuatan". (QS. Ar-rahman /55:33).*

Ayat tersebut menjelaskan bahwa Allah menyuruh umat manusia untuk mengadakan penelitian baik di bumi maupun di langit sehingga dapat bermanfaat bagi kehidupan mereka. Setiap umat manusia diwajibkan untuk menuntut ilmu dan mempelajari serta mengetahui mengenai semua hal yang dicantumkan di Al-Quran. Dengan ilmu pengetahuan, manusia dapat meneliti penemuan baru yang dapat berguna untuk kehidupannya. Hal ini mendorong peneliti untuk melakukan penelitian tentang senyawa baru yang berpotensi memiliki efek analgesik.

Pada penelitian ini akan dilakukan uji aktivitas analgesik senyawa AEW1 pada mencit yang terinduksi nyeri oleh asam asetat. Penelitian ini dilakukan sekaligus untuk menilai seberapa besar dosis efektif (ED_{50}) yang dibutuhkan untuk menghilangkan rasa nyeri pada mencit yang terinduksi asam asetat.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, dapat diambil perumusan masalah sebagai berikut:

1. Apakah senyawa AEW1 memiliki aktivitas analgesik pada mencit putih jantan dengan metode induksi asam asetat?
2. Berapakah nilai *Efficiency Dose* (ED_{50}) senyawa AEW1 sebagai analgesik?

C. Keaslian Penelitian

Penelitian sebelumnya dilakukan oleh Wibowo (2013) tentang aktivitas senyawa AEW1 sebagai agen antiinflamasi sebesar

50,05%±16,244% dan tidak berbeda secara signifikan dengan aktivitas antiinflamasi ibuprofen (57,22%±20,134%). Senyawa ini juga memilik aktivitas sebagai antioksidan melalui uji penangkapan radikal DPPH, daya reduksi terhadap besi (III) menjadi besi (II) sebesar 0,71 mg, kemampuan mengkelat logam berat, dan penghambatan oksidasi asam linoleat yang telah diteliti oleh Susidarti, *et al*., (2012).

Senyawa AEW1 juga diketahui memiliki aktivitas sitotoksik pada sel WiDr kanker kolon. Senyawa tersebut dapat menghambat pertumbuhan sel WiDr dengan nilai IC_{50} sebesar 16 µM. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa tersebut memiliki sensitivitas dan selektivitas yang lebih baik terhadap sel kanker kolon WiDr, dibandingkan dengan 5-fluorourasil (5-FU) dengan nilai IC_{50} sebesar 496 µM (Ikawati dan Meiyanto, 2008). Pengamatan morfologi sel setelah pemberian senyawa uji menunjukkan bahwa jumlah sel yang mengalami kematian meningkat karena meningkatnya konsentrasi dari senyawa AEW1 (Ismiyati, *et al*., 2017).

Pengujian toksisitas akut dari senyawa AEW1 telah dilakukan oleh Sari dan Susidarti (2016). Hasil uji toksisitas menunjukkan bahwa senyawa uji tidak menyebabkan gejala toksik dan kematian pada semua kelompok sehingga LD_{50} *cutt-off* berada pada kategori 5. Pada hasil uji histopatologi menunjukkan tidak adanya perubahan yang terjadi paru dan jantung namun terjadi pada beberapa organ lainnya, seperti kongesti (dosis 300 mg/kgBB) dan nekrosis pada hati, kongesti (dosis 2000 mg/kgBB) pada ginjal, adanya megakariosit pada limpa (dosis 300 dan 2000 mg/kgBB), infiltrasi sel radang

pada lambung (dosis 5000 mg/kgBB) dan usus halus (dosis 300 mg/kgBB), serta proliferasi sel epitel uterus (dosis 300mg/kgBB). Sejauh ini belum pernah dilakukan penelitian tentang aktivitas analgesik senyawa AEW1 pada mencit yang terinduksi nyeri.

D. Tujuan Penelitian

1. Tujuan umum:

   Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas analgesik senyawa AEW 1 pada mencit.

2. Tujuan khusus:

   a. Mengetahui aktivitas analgesik senyawa AEW1 pada mencit yang terinduksi asam asetat.

   b. Mengetahui nilai ED_{50} dari senyawa AEW1.

E. Manfaat penelitian

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah terkait efek analgesik dari senyawa baru turunan kalkon.
2. Sebagai dasar penelitian lebih lanjut dalam pengembangan senyawa aktif yang baru sebagai analgesik.