

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Efek samping dari penggunaan asam asetilsalisilat seperti pada organ lambung yaitu terjadinya iritasi lambung, perdarahan, dan bahkan tukak pada organ tersebut (Kimberly *et al.*, 1977). Mengingat efek samping dari asam asetilsalisilat yang besar, maka perlu dilakukan pengembangan obat baru dimana obat yang ideal memiliki efek samping yang seminimal mungkin dengan efek terapi yang maksimal.

Struktur turunan asam salisilat telah dimodifikasi dengan penambahan gugus 3-klorometilbenzoil klorida menghasilkan senyawa baru yaitu asam 3-klorometilbenzoil salisilat atau dengan nama *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC) adalah asam 2-(3-(klorometil)benzoiloksi)benzoat dengan tujuan untuk menghasilkan senyawa analgesik baru dan lebih poten sebagai analgesik serta dapat menurunkan efek samping dari asam asetilsalisilat berupa iritasi mukosa lambung (Pratiwi, 2009). Hasil pengujian aktivitas analgesik dengan metode stimulasi kimiawi akibat induksi senyawa asam asetat pada mencit dengan menggunakan senyawa asam 2-(3-(klorometil)benzoiloksi)benzoat, menunjukkan *Effective Dose*<sub>50</sub> (ED<sub>50</sub>) sebesar 14,05 mg/kgBB, lebih kecil jika dibandingkan dengan harga ED<sub>50</sub> asam asetilsalisilat sebesar 20,83 mg/kgBB (Pratiwi, 2009). Dari data tersebut dapat dikatakan senyawa asam 2-(3-(klorometil)benzoiloksi)benzoat lebih aktif dan potensial sebagai analgesik dibandingkan dengan senyawa asam asetilsalisilat (Pratiwi, 2009).

Dewi (2012), dalam penelitiannya telah melakukan uji toksisitas akut untuk mengetahui efek samping penggunaan senyawa asam 2-(3-(klorometil)benzoiloksi)benzoat yang digunakan pada mencit betina dengan

dosis besar sebanyak 2000 mg/kg BB menggunakan metode penelitian yang mengacu pada OECD 425. Hasil penelitian tersebut menunjukkan penurunan bobot organ vital pada kelompok uji seperti hepar dengan berat 1175,6 mg dibandingkan dengan kelompok kontrol sebesar 1330,3 mg dan kerusakan pada lambung yang ditandai dengan terlihatnya bintik-bintik merah pada mukosa lambung (Dewi, 2012).

Penelitian menggunakan hewan tikus jantan, Djawa (2015) melakukan pengamatan dan perhitungan jumlah nekrosis pada organ hepar dan menunjukkan adanya penurunan jumlah rata-rata sel nekrosis pada kelompok uji sebanyak 55,11 sel hepatosit dan 54,86 sel hepatosit pada kelompok satelit dibandingkan kelompok kontrol positif sebanyak 62,31 sel hepatosit. Hasil penelitian pada organ lambung kelompok uji menunjukkan terjadinya kerusakan lambung yang ditandai dengan terlihatnya bintik-bintik merah pada mukosa lambung yang juga muncul pada kelompok kontrol positif (Djawa, 2015). Dari hasil analisa jumlah nekrosis pada hepar dan tingkat kerusakan lambung maka dapat disimpulkan bahwa pemberian senyawa asam 2-(3-(klorometil)benzoiloksi)benzoat memberikan pengaruh pada organ hepar dan lambung tikus jantan galur wistar.

Mengingat potensi asam 2-(3-(klorometil)benzoiloksi)benzoat sebagai pengganti asam asetilsalisilat dengan efek samping yang lebih rendah maka perlu dilakukan penelitian ke tahap selanjutnya yaitu uji toksisitas subkronis. Pada penelitian ini, uji toksisitas subkronis mengacu pada metode menurut *Organization for Economic Cooperation and Development* 407 atau OECD 407 (OECD, 1995). Tujuan uji toksisitas subkronik adalah untuk memperoleh informasi adanya efek toksik zat yang tidak terdeteksi pada uji toksisitas akut, memperoleh informasi kemungkinan adanya efek toksik setelah pemaparan sediaan uji secara

berulang dalam jangka waktu tertentu, memperoleh informasi dosis yang tidak menimbulkan efek toksik dan mempelajari adanya efek kumulatif dan reversibilitas atau irreversibilitas zat uji (OECD 407, 1995). Penelitian ini dilakukan menggunakan tikus wistar betina sebagai hewan coba. Diharapkan melalui penelitian ini dapat mengetahui efek samping dari penggunaan asam 2-(3-(klorometil)benzoiloksi)benzoat dalam jangka waktu yang lama dengan harapan memperoleh data toksisitas subkronis berupa jumlah rata-rata sel yang mengalami nekrosis pada organ lambung, ginjal dan hepar sebagai tahap lanjut dalam upaya mengembangkan obat analgesik yang baru dengan efek samping yang minimal dan efek terapi yang lebih baik serta tidak toksik bila dibandingkan dengan senyawa asam asetilsalisilat. Pengamatan menggunakan organ lambung, ginjal dan hepar karena organ-organ tersebut memiliki peran penting dalam tubuh sehingga perlu diteliti seberapa parah kerusakan yang diakibatkan oleh asam 2-(3-(klorometil)benzoiloksi)benzoat.

## **1.2 Rumusan Masalah**

1. Apakah pemberian senyawa asam 2-(3-(klorometil)benzoiloksi)benzoat dengan dosis 9 mg/200 gBB, 18 mg/200 gBB dan 27 mg/200 gBB selama 28 hari secara peroral dapat menimbulkan efek toksik terhadap makroskopik dan histopatologi organ lambung tikus wistar betina dibandingkan dengan senyawa asam asetilsalisilat?
2. Apakah pemberian senyawa asam 2-(3-(klorometil)benzoiloksi)benzoat dengan dosis 9 mg/200 gBB, 18 mg/200 gBB dan 27 mg/200 gBB selama 28 hari secara peroral dapat

menimbulkan efek toksik terhadap histopatologi organ ginjal tikus wistar betina dibandingkan dengan senyawa asam asetilsalisilat?

3. Apakah pemberian senyawa asam 2-(3-(klorometil)benzoioksi)benzoat dengan dosis 9 mg/200 gBB, 18 mg/200 gBB dan 27 mg/200 gBB selama 28 hari secara peroral dapat menimbulkan efek toksik terhadap histopatologi organ hepar tikus wistar betina dibandingkan dengan senyawa asam asetilsalisilat?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

1. Mengetahui efek pemberian senyawa asam 2-(3-(klorometil)benzoioksi)benzoat dengan dosis 9 mg/200 gBB, 18 mg/200 gBB dan 27 mg/200 gBB terhadap makroskopik dan histopatologi organ lambung tikus wistar betina dibanding senyawa asam asetilsalisilat.
2. Mengetahui efek pemberian senyawa asam 2-(3-(klorometil)benzoioksi)benzoat dosis 9 mg/200 gBB, 18 mg/200 gBB dan 27 mg/200 gBB terhadap histopatologi organ ginjal tikus wistar betina dibanding senyawa asam asetilsalisilat.
3. Mengetahui efek pemberian senyawa asam 2-(3-(klorometil)benzoioksi)benzoat dosis 9 mg/200 gBB, 18 mg/200 gBB dan 27 mg/200 gBB terhadap histopatologi organ hepar tikus wistar betina dibanding senyawa asam asetilsalisilat.

#### **1.4 Hipotesis Penelitian**

1. Pemberian senyawa asam 2-(3-(klorometil)benzoiloksi)benzoat memberikan efek toksik lebih rendah terhadap makroskopis dan histopatologi organ lambung tikus wistar betina dibandingkan asam asetilsalisilat.
2. Pemberian senyawa asam 2-(3-(klorometil)benzoiloksi)benzoat memberikan efek toksik lebih rendah terhadap histopatologi organ ginjal tikus wistar betina dibandingkan asam asetilsalisilat.
3. Pemberian senyawa asam 2-(3-(klorometil)benzoiloksi)benzoat memberikan efek toksik lebih rendah terhadap histopatologi organ hepar tikus wistar betina dibandingkan asam asetilsalisilat.

#### **1.5 Manfaat Penelitian**

Adapun manfaat dari penelitian ini yaitu :

1. Memberikan informasi mengenai asam 2-(3-(klorometil)benzoiloksi)benzoat terhadap organ lambung, ginjal dan hepar pada tikus wistar betina.
2. Menjadi referensi ilmiah untuk penelitian aktivitas farmakologis dan toksisitas lebih lanjut.