

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Non Steroid Antiinflammatory Drugs (NSAIDs) adalah obat yang paling umum digunakan di seluruh dunia, digunakan oleh lebih dari 30 juta orang setiap harinya. Lebih dari 111 juta resep ditulis untuk NSAID di Amerika Serikat setiap tahunnya, dan jumlahnya mencapai sekitar 60% dari USA *over-the-counter* (OTC) (Laine, 2001). Terapi NSAID dimulai sejak penggunaan kulit kayu pohon willow lebih dari 5.000 tahun yang lalu karena nyeri muskuloskeletal. Bahan aktif kulit pohon willow, salicin, diisolasi pada tahun 1828 dan di produksi oleh industri asam salisilat pada tahun 1874. Asam asetilsalisilat dikembangkan pada tahun 1897 dalam upaya memperbaiki palatabilitas. Namun, penggunaan NSAID dikaitkan dengan berbagai efek samping, termasuk toksisitas ginjal, eksaserbasi hipertensi, retensi cairan, komplikasi gastrointestinal, perdarahan gastrointestinal dan meningkatkan risiko kejadian kardiovaskular rata-rata sebesar 40% (Conaghan, 2012).

Asam asetilsalisilat adalah turunan salisilat yang merupakan obat antiinflamasi non steroid (*non steroid antiinflammatory drugs* = NSAIDs). Asam asetilsalisilat bekerja dengan cara menghambat siklooksigenase yang mengakibatkan penurunan produksi prostaglandin. Tidak hanya mengurangi sakit/nyeri, tetapi juga inflamasi sehingga digunakan pada berbagai kondisi akut dan kronik yang menimbulkan nyeri dan inflamasi. Umumnya NSAIDs menghambat siklooksigenase 1 (COX-1) atau siklooksigenase 2 (COX-2) secara non selektif. Sebagian besar efek samping NSAIDs dimediasi oleh kerja pada hambatan terhadap siklooksigenase 1 (COX-1) pada lambung dan ginjal, sedangkan efek analgesik dimediasi oleh hambatan terhadap

siklooksigenase 2 (COX-2) yang dapat menyebabkan gangguan kardiovaskuler (Koeberle and Werz, 2009).

Pada penelitian sebelumnya, dilakukan sintesis asam 2-(4-(klorometil)benzoioksi)benzoat yang potensial sebagai obat analgesik dengan mereaksikan asam salisilat dengan 4-klorometilbenzoi klorida melalui reaksi asilasi menggunakan metode *Schotten-Bauman* dengan penambahan piridin untuk menetralkan asam klorida yang ada (Morisson and Boyd, 1992). Serta dilakukan uji aktivitas analgesik asam 2-(4-(klorometil)benzoioksi)benzoat terhadap mencit dan didapatkan hasil harga ED₅₀ senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoioksi)benzoat sebesar 11,31 mg/kgBB, sedangkan harga ED₅₀ asam asetilsalisilat sebesar 20,83 mg/kgBB (Raniya, 2009). Hal tersebut menunjukkan bahwa aktivitas analgesik senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoioksi)benzoat lebih tinggi daripada aktivitas analgesik senyawa asam asetilsalisilat. Senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoioksi)benzoat dan asam asetilsalisilat memiliki nilai *Lethal Dose*₅₀ (LD₅₀) sebesar 2000 mg/kg BB pada mencit, sehingga senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoioksi)benzoat tidak lebih toksik daripada AAS (Tamayanti *et al.*, 2016).

Nilai pKa asam 4-(klorometil)benzoi salisilat yang ditentukan dengan bantuan pelarut campur metanol-air adalah (4,544±0,060). Senyawa tersebut bersifat asam sehingga pada lambung yang bersifat asam, senyawa tidak terionisasi dan mudah larut dalam lemak sehingga senyawa lebih mudah terabsorpsi di lambung (Sutanto, 2013).

Setiawati (2015) melakukan penelitian uji toksisitas subkronis dengan senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoioksi)benzoat terhadap tikus wistar jantan dengan parameter uji aktivitas dan indeks organ. Hasil penelitian Setiawati dengan parameter uji aktivitas menunjukkan senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoioksi)benzoat pada tikus jantan menimbulkan perubahan

aktivitas berupa penurunan aktivitas motorik dan refleks pada hasil pengamatan uji aktivitas. Parameter indeks organ dengan senyawa uji asam 2-(4-(klorometil)benzoioksi)benzoat dengan dosis 9 mg/200 gBB ditemukan adanya perbedaan yang bermakna yaitu menimbulkan perubahan terhadap indeks organ tikus wistar jantan pada organ hati antara kelompok satelit kontrol positif. Perbedaan ini dipengaruhi dari perbedaan dosis yang diberikan, hal ini disebabkan karena asam asetilsalisilat tergolong dalam NSAID, yang memiliki efek samping utama pada 3 sistem organ, yaitu saluran cerna, ginjal dan hepar (Conaghan, 2012). Hati merupakan organ yang sangat rentan terhadap pengaruh zat kimia. Sebagian besar zat kimia memasuki tubuh melalui sistem gastrointestinal yang akan menyerap dan membawanya ke hati melalui vena porta (Lu, 1995). Namun, penelitian yang dilakukan Setiawati dengan menggunakan hewan coba tikus jantan. Sehingga perlu adanya penelitian lebih lanjut dengan hewan coba tikus dengan jenis kelamin berbeda yaitu tikus betina untuk mengetahui pengaruh efek senyawa yang sudah diberikan (OECD 407, 2008).

Mengingat bahwa senyawa tersebut memiliki potensi sebagai calon obat pengganti asam asetilsalisilat, maka perlu dilakukan penelitian lebih lanjut yaitu uji toksisitas subkronis dengan acuan OECD 407 (*Organization for Economic Cooperation and Development* 407). Penelitian ini dilakukan menggunakan hewan dengan spesies yang lebih tinggi dari penelitian sebelumnya yaitu tikus putih betina sebagai hewan percobaan. Diharapkan melalui penelitian ini dapat mengetahui efek samping dari pemakaian 2-(4-(klorometil)benzoioksi)benzoat dalam jangka waktu yang lama dengan memperoleh data toksisitas subkronis senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoioksi)benzoat 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.

1.2. Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoioksi)benzoat dengan pemberian dosis 9 mg/200 gBB, 18 mg/200 gBB, dan 27 mg/200 gBB dalam pengujian toksisitas subkronis terhadap perubahan aktivitas pada tikus wistar betina?
2. Bagaimana pengaruh pemberian senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoioksi)benzoat terhadap perubahan indeks organ pada tikus wistar betina?

1.3. Tujuan Penelitian

1. Menganalisis pengaruh senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoioksi)benzoat dengan pemberian dosis 9 mg/200 gBB, 18 mg/200 gBB, dan 27 mg/200 gBB dalam pengujian toksisitas subkronis terhadap perubahan aktivitas pada tikus wistar betina.
2. Menganalisis pengaruh pemberian dari senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoioksi)benzoat terhadap perubahan indeks organ pada tikus wistar betina.

1.4. Hipotesis Penelitian

1. Senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoioksi)benzoat dengan pemberian dosis 9 mg/200 gBB, 18 mg/200 gBB, dan 27 mg/200 gBB dalam pengujian toksisitas subkronis tidak menimbulkan

perubahan aktivitas pada tikus wistar betina jika dibandingkan dengan pemberian senyawa asam asetilasalilat.

2. Senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoioksi)benzoat tidak menimbulkan perubahan indeks organ pada tikus wistar betina jika dibandingkan dengan pemberian senyawa asam asetilasalilat.

1.5. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai acuan dalam mengembangkan senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoioksi)benzoat sebagai calon obat baru pengganti senyawa turunan salisilat dengan aktivitas yang besar dan efek samping yang minimal setelah melalui beberapa pengujian lebih lanjut yaitu uji praklinis dan klinis.