

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Masalah

Nyeri, demam dan radang merupakan gejala penyakit yang sering dialami manusia. Adanya rasa nyeri merupakan pertanda dimana terjadi kerusakan jaringan yang dikarenakan adanya rangsangan mekanis, kimiawi ataupun fisis (Tan dan Rahardja, 2000). Hal ini dapat dihambat dengan pemberian analgesik, yaitu senyawa yang dapat mengurangi rasa sakit dari nyeri. Adapun penggolongan analgesik berdasarkan mekanisme kerja pada tingkat molekul dibagi menjadi dua golongan yaitu analgesik narkotik dan non narkotik. Analgesik narkotik memiliki mekanisme kerja dengan menekan fungsi sistem saraf pusat secara selektif digunakan untuk mengurangi rasa nyeri hebat yang mengikat obat dengan sisi reseptor yang khas pada sel dalam otak maupun *spinal cord*, sedangkan analgesik non narkotik menghambat langsung dan selektif terhadap enzim yang mengkatalisis biosintesis prostaglandin. Analgesik non narkotik dapat digolongkan berdasarkan struktur kimianya, yaitu analgesik-antipiretik dan obat antiradang bukan steroid (*Non Steroidal Antiinflammatory Drugs*, NSAID) (Purwanto dan Susilowati, 2000).

Turunan asam salisilat merupakan salah satu contoh penggolongan NSAID berdasarkan struktur kimia. Asam salisilat memiliki aktivitas sebagai analgesik namun tidak dapat digunakan secara oral karena asam salisilat terlalu toksik, karenanya dilakukan modifikasi struktur untuk meminimalkan efek samping dari asam salisilat. Turunan asam salisilat sering kali menimbulkan efek samping yaitu iritasi lambung. Hal ini disebabkan adanya gugus karboksilat yang sifatnya asam yang dapat mengakibatkan iritasi akut dan adanya penghambatan pembentukan

prostaglandin E₁ dan E₂ yang mengakibatkan iritasi kronik (Purwanto dan Susilowati, 2000).

Novitasari dkk. (2007) melakukan modifikasi struktur asam salisilat dengan gugus 3-klorobenzoil klorida yang menghasilkan senyawa asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat melalui reaksi *Schotten-Boumann* dimana senyawa tersebut lebih potensial daripada asam asetilsalisilat sebagai analgesik pada mencit dengan nilai *Effective Dose 50* (ED₅₀) senyawa asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat 20,09 mg/kg lebih rendah daripada asam asetilsalisilat yaitu 34,89 mg/kg. Natalia dkk. (2012) melakukan pemodelan interaksi turunan potensial asam benzoilsalisilat dengan reseptor enzim siklooksigenase-2 menggunakan program Glide (*Grid-based Ligand Docking with Energetics*) lisensi dari *Schrodinger*. *Glide Score* (GScore) merupakan penilaian empiris yang mendekati energi bebas pengikatan ligan dan digunakan untuk menentukan peringkat pose ligan yang berbeda. Jika ditinjau dari energi interaksi diperoleh bahwa asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat (GScore = -7,39) masih lebih rendah dibandingkan asam asetilsalisilat (GScore = -5,88), sehingga dapat dikatakan bahwa interaksi dengan reseptor cukup stabil dan asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat cukup potensial untuk menggantikan asam asetilsalisilat berikatan dengan reseptor siklooksigenase-2.

Soekardjo dkk. (2009) melakukan uji toksisitas akut asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat dan didapat nilai *Lethal Dose 50* (LD₅₀) sebesar 1750 mg/kg BB. Adanya gugus kloro yang merupakan gugus halogen diduga dapat mempengaruhi toksisitas senyawa tersebut. Dengan mempertimbangkan nilai ED₅₀ dan LD₅₀, senyawa asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat dianggap memiliki efektivitas yang lebih baik dibandingkan dengan senyawa asam asetilsalisilat, namun perlu diketahui lebih lanjut efek toksik dari senyawa tersebut (Soekardjo dkk., 2009).

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui toksisitas subkronis senyawa asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat tersebut pada mencit dengan menggunakan metode uji toksisitas menurut *Organization for Economic Cooperation and Development* (OECD 407, 1995). Data hasil uji toksisitas OECD 407 (1995) digunakan untuk menentukan data toksisitas subkronis dari senyawa turunan salisilat tersebut dengan menggunakan hewan coba seminimal mungkin dan gambaran yang lebih tepat mengenai toksisitas yang ditimbulkan terutama pada delapan organ vital setelah 28 hari pengamatan. Diharapkan hasil penelitian ini dapat digunakan untuk mengembangkan senyawa asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat sebagai analgesik yang relatif aman untuk menggantikan asam asetilsalisilat.

1.2. Rumusan Masalah Penelitian

1. Apakah senyawa asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat memiliki efek toksik subkronis terhadap mencit bila dibandingkan dengan senyawa asam asetilsalisilat ?
2. Apakah senyawa asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat memiliki efek toksik subkronis terhadap organ lambung mencit dibandingkan senyawa asam asetilsalisilat ?
3. Apakah senyawa asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat memiliki efek toksik subkronis terhadap profil urin mencit dibandingkan senyawa asam asetilsalisilat ?
4. Apakah senyawa asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat memiliki efek toksik subkronis terhadap profil darah mencit dibandingkan senyawa asam asetilsalisilat ?
5. Apakah senyawa asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat relatif aman digunakan dalam jangka panjang (28 hari) dibandingkan dengan

senyawa asam asetilsalisilat dalam pengujian toksisitas subkronis pada mencit ?

1.3. Tujuan Penelitian

1. Memperoleh data uji toksisitas subkronis senyawa asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat dibandingkan senyawa asam asetilsalisilat pada mencit.
2. Memperoleh data uji toksisitas subkronis senyawa asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat terhadap organ lambung mencit dibandingkan senyawa asam asetilsalisilat.
3. Memperoleh data uji toksisitas subkronis senyawa asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat terhadap profil urin mencit dibandingkan senyawa asam asetilsalisilat.
4. Memperoleh data uji toksisitas subkronis senyawa asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat terhadap profil darah mencit dibandingkan senyawa asam asetilsalisilat.
5. Menentukan toksisitas senyawa asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat dalam jangka panjang (28 hari) dibandingkan senyawa asam asetilsalisilat pada mencit.

1.4. Hipotesis Penelitian

1. Senyawa asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat memiliki data toksisitas subkronis lebih kecil dibandingkan senyawa asam asetilsalisilat.
2. Senyawa asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat memiliki data toksisitas subkronis lebih kecil dibandingkan senyawa asam asetilsalisilat terhadap organ lambung mencit.

3. Senyawa asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat memiliki data toksisitas subkronis lebih kecil dibandingkan senyawa asam asetilsalisilat terhadap profil urin mencit.
4. Senyawa asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat memiliki data toksisitas subkronis lebih kecil dibandingkan senyawa asam asetilsalisilat terhadap profil darah mencit.
5. Senyawa asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat aman digunakan dalam jangka panjang (28 hari) dibandingkan senyawa asam asetilsalisilat dalam pengujian toksisitas subkronis terhadap mencit.

1.5. Manfaat Penelitian

Dari hasil penelitian ini diharapkan dapat membantu pengembangan calon obat baru pengganti senyawa turunan salisilat dengan aktivitas analgesik yang lebih besar namun tidak toksik ketika digunakan dalam jangka panjang.