

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Analgesik adalah senyawa yang dapat menekan saraf pusat secara selektif untuk menghilangkan rasa sakit (Purwanto dan Susilowati, 2000). Berdasarkan mekanismenya analgesik dibagi menjadi dua golongan yaitu analgesik narkotik dan non narkotik. Analgesik narkotik terdiri dari turunan morphin, turunan fenilpiperidin (meperidin), turunan difenilpropilamin (metadon), dan turunan lainnya. Analgesik non-narkotik dibagi menjadi dua kelompok yaitu, analgesik-antipiretik, dan *Non Steroidal Anti Inflammatory Drug* (NSAID). Dari masing-masing kelompok ini dikelompokkan lagi berdasarkan struktur kimia spesifiknya, salah satu contohnya adalah turunan asam salisilat dari kelompok NSAID.

Asam salisilat memiliki aktivitas analgesik, tetapi tidak dapat digunakan secara oral karena terlalu toksik, sehingga yang banyak digunakan sebagai analgesik adalah senyawa turunannya. Turunan asam salisilat diperoleh dengan memodifikasi struktur, melalui perubahan gugus karboksil, substitusi pada gugus hidroksil, modifikasi pada gugus karboksilat dan hidroksil, serta memasukkan gugus hidroksil atau gugus lain pada cincin aromatik, atau mengubah gugus fungsional (Purwanto dan Susilowati, 2000). Salah satu turunan asam salisilat yang banyak digunakan adalah asam asetilsalisilat.

Asetosal atau asam asetilsalisilat merupakan ester salisilat yang tergolong dalam obat Antiinflamasi Non-Steroid (OAINS). Asam asetilsalisilat diperoleh dari reaksi anhidrida asam, yaitu mereaksikan asam 2-hidroksi benzoat dengan anhidrida asetat yang menghasilkan asam

asetilsalisilat dan asam asetat. Obat ini dapat digunakan secara peroral pada pengobatan analgetik-antipiretik dan antiinflamasi. Asam asetilsalisilat bekerja dengan menghambat sintesis prostaglandin (PG) dari asam arakhidonat. Prostaglandin jika berada dalam kadar melebihi batas normal dalam aliran darah dapat menyebabkan nyeri, demam dan inflamasi (Forsythe, 1991). Asam asetilsalisilat mempunyai nilai LD50 oral sebesar 250 mg/kg BB (Godoy, 2013). Pada pemberian per oral, kurang lebih 70% salisilat diabsorpsi dalam bentuk utuh di lambung dan juga sebagian besar absorpsi terjadi dalam usus halus bagian atas. Dalam darah dan di jaringan asam asetilsalisilat akan dihidrolisis menjadi asam asetat dan asam salisilat yang merupakan komponen aktif (Katzung dan Trevor, 1994).

Efek samping yang paling sering diamati akibat penggunaan asam asetilsalisilat pada dosis terapinya adalah gangguan pencernaan, terutama iritasi lambung dan duodenum yang menyebabkan kerusakan jaringan terutama pembuluh darah (Price and Wilson, 2006) akibat PGI₂ yang berfungsi menghambat sekresi asam lambung dan PGE₂ yang menstimulasi sekresi mukus pelindung di saluran cerna tidak dihasilkan sehingga sampai pada terjadinya anemia sekunder karena pendarahan saluran cerna akibat difusi balik HCl ke mukosa (Price and Wilson, 1982). Selain itu efek penghambatan prostaglandin (PGE₂) di ginjal mempengaruhi gangguan keseimbangan cairan yang mengakibatkan aliran darah ginjal dan kecepatan filtrasi glomerulus menurun bahkan dapat pula terjadi gagal ginjal akut (Cedric and Alan, 1992). Pada pasien *juvenile idiopathic arthritis* asam asetisalisilat bersifat hepatotoksik. Obat ini jika digunakan pada anak-anak di atas 12 tahun, yang terserang cacar air atau flu, beresiko menimbulkan gejala sindrom Reye, yaitu sebuah sindrom yang bercirikan ensefalopati akut dan degenerasi lemak pada hepar (Sweetman, 2009).

Novitasari (2007) melakukan sintesis dan uji aktivitas analgesik senyawa asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat pada mencit, diperoleh harga ED_{50} sebesar 20,09 mg/kgBB, sedangkan harga ED_{50} dari asam asetilsalisilat adalah 34,89 mg/kgBB, sehingga diketahui bahwa aktivitas analgesik dari asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat lebih tinggi dibandingkan dengan asam asetilsalisilat. Adanya gugus kloro dalam senyawa tersebut dapat mempengaruhi efek elektronik yang memperkuat afinitas senyawa terhadap reseptornya. Hal inilah yang menyebabkan aktivitas biologis senyawa asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat lebih tinggi dibandingkan asam asetilsalisilat (Novitasari, 2007).

Soekardjo, *et al* (2011) melakukan uji toksisitas akut asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat pada mencit betina dengan menggunakan metode OECD 425 (2009). Diketahui bahwa LD_{50} adalah 1750 mg/kgBB selama 14 hari dan tidak ada mencit yang mati. Oleh karena itu, dilakukan uji toksisitas akut pada tikus untuk melengkapi data uji toksisitas sebelumnya yang dilakukan pada mencit.

1.2. Rumusan Masalah

Bagaimana toksisitas akut senyawa asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat dibandingkan dengan senyawa asam asetilsalisilat pada tikus putih jantan?

1.3 Tujuan Penelitian

Mengetahui toksisitas akut senyawa asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat dibandingkan dengan senyawa asam asetilsalisilat pada tikus putih jantan.

1.4 Hipotesis Penelitian

Senyawa asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat memiliki data toksisitas akut lebih kecil dibandingkan senyawa asam asetilsalisilat pada tikus putih jantan.

1.5 Manfaat Penelitian

Dari hasil penelitian diharapkan dapat menjadi salah satu obat baru pengganti senyawa turunan salisilat dengan aktivitas analgesik yang lebih besar namun tidak toksis ketika digunakan dalam dosis besar.