

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Nyeri adalah perasaan tidak nyaman dan sangat individual yang tidak dapat dirasakan atau dibagi dengan orang lain (Potter and Perry, 2005). Rasa nyeri merupakan masalah kesehatan dunia yang sangat serius. Secara global, diperkirakan 1 dari 5 orang dewasa menderita rasa nyeri dan 1 dari 10 orang dewasa lainnya didiagnosis menderita nyeri kronis setiap tahunnya (Goldberg and McGee, 2011). Analgesik adalah obat yang dapat mengurangi rasa nyeri tanpa mempengaruhi kesadaran sensorik atau menghalangi konduksi impuls saraf. Analgesik juga dikenal sebagai obat antiinflamasi, karena aksinya untuk mengurangi lokal respon inflamasi. Asam asetilsalisilat (AAS) yang berasal dari turunan asam salisilat, adalah analgesik ringan yang paling banyak digunakan (Hena and Znad, 2018).

AAS telah diperkenalkan dan digunakan untuk menyembuhkan manusia lebih dari 100 tahun lamanya karena manfaat analgesik, antiinflamasi dan antipiretik yang secara luas digunakan untuk pengobatan klinis (Wu, 2000). AAS merupakan golongan Obat Anti Inflamasi Non Steroid (OAINS) yang menghambat enzim siklookigenase (COX) (Simmons *et al.*, 2004). Vane pada tahun 1971, dalam penelitiannya menjelaskan mekanisme kerja AAS dan OAINS, yaitu menghambat dua jenis enzim siklooksigenase-1 (COX-1) dan siklooksigenase-2 (COX-2). COX-1 merupakan isoform yang diekspresikan tanpa induksi (konstitutif) sedangkan COX-2 merupakan isoform yang diekspresikan dengan adanya induksi seperti rangsangan inflamasi, hormon, dan faktor pertumbuhan (Ricciotti and Garret, 2011). Ekspresi COX-1 mayoritas terletak pada lambung dan COX-2 terletak pada organ ginjal, otak atau tulang (Aronson,

2016). Apabila COX-1 dihambat menyebabkan iritasi pada lapisan lambung dan fungsi ginjal sedangkan penghambatan COX-2 bertindak sebagai anti-inflamasi, antipiretik dan analgesik (Vane, 2003). Efek samping dari penggunaan AAS secara terus menerus dapat menyebabkan terjadinya iritasi lambung, perdarahan, dan bahkan tukak pada organ tersebut (Kimberly and Plotz, 1977). Pada pengujian toksisitas subkronis AAS yang dilakukan di hewan coba didapatkan hasil dalam dosis rendah (33-63 mg/hari) mengalami muntah, penurunan berat badan, serta penurunan nafsu makan, kemudian pada dosis tinggi (81-130 mg/hari) mengalami anemia, tukak lambung, dan kematian (Gorodetsky, 2014).

Martak *et al.* (2009), dalam penelitiannya melakukan sintesis yang menghasilkan senyawa turunan asam salisilat yaitu asam 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat, yang dibuktikan aktif dan dapat mengurangi efek samping yang tidak diinginkan seperti iritasi pada lambung. Dengan mereaksikan asam salisilat dengan 4-klorometilbenzoil klorida melalui reaksi asilasi menggunakan metode *Schotten-Bauman* dengan penambahan piridin untuk menetralkan asam klorida yang ada (Morisson and Boyd, 1992), pada pengujian aktivitas analgesik asam 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat terhadap mencit didapatkan hasil harga ED_{50} senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat sebesar 11,31 mg/kgBB, sedangkan harga ED_{50} asam asetilsalisilat sebesar 20,83 mg/kgBB. Hal ini menunjukkan bahwa aktivitas analgesik senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat lebih tinggi daripada aktivitas analgesik senyawa asam asetilsalisilat. Senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat dan asam asetilsalisilat memiliki nilai *Lethal Dose*₅₀ (LD_{50}) sebesar 2000 mg/kg BB pada mencit, sehingga senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat tidak lebih toksik daripada AAS (Tamayanti *et al.*, 2016).

Woda (2016), melakukan pengujian toksisitas subkronis dengan pengamatan profil hematologi dan biokimia darah senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoioksi)benzoat pada tikus jantan menurut OECD 407 (lihat tabel 2.5). Parameter yang diamati pada penelitian tersebut adalah jumlah Sel darah putih (SDP), Sel darah merah (SDM), Hemoglobin, Hematokrit dan biokimia darah (kadar kreatinin). Pada pemeriksaan hematologi senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoioksi)benzoat tidak memberikan pengaruh yang signifikan karena semua nilai rata-rata pada masing-masing parameter masih berada dalam rentang nilai normal sedangkan terjadi penurunan yang signifikan ($P < 0,05$) pada parameter kreatinin dosis 9 mg/200 gBB dengan satelit dosis 9 mg/200 gBB dan satelit dosis 27 mg/200 gBB. Hal ini menunjukkan bahwa kelompok satelit dosis 9 mg/200 gBB dan satelit dosis 27 mg/200 gBB terjadi perbaikan kadar kreatinin, yang mengindikasikan tidak terjadinya penurunan fungsi ginjal (Malole dan Pramono, 1989).

Untuk melengkapi data dari hasil penelitian Woda (2016), perlu dilakukan penelitian lebih lanjut pada hewan coba tikus dengan jenis kelamin berbeda yaitu tikus betina, untuk melengkapi data penelitian terdahulu dan diharapkan hasil penelitian dapat mendukung data efikasi senyawa (OECD 407, 2008). Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui efek terhadap profil hematologi yaitu Sel darah putih (SDP), sel darah merah (SDM), Hemoglobin, Hematokrit, Trombosit, *Mean Corpuscular Volume* (MCV), *Mean Corpuscular Hemoglobin* (MCH), *Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration* (MCHC), *Mean Platelet Volume* (MPV), kemudian pada biokimia darah yaitu *Serum Glutamic Pyruvic Transaminase* (SGPT) dan kreatinin dengan menggunakan metode menurut *Organization for Economic Cooperation and Development* 407 (OECD 407). Untuk mengetahui akibat dari pemakaian asam 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.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah pemberian senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoioksi)benzoat dengan dosis 9 mg/200 gBB, 18 mg/200 gBB dan 27 mg/200 gBB memberikan pengaruh pada profil hematologi dan biokimia darah pada tikus wistar (*Rattus norvegicus*) betina?

1.3. Tujuan Penelitian

Menganalisa efek pemberian senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoioksi)benzoat dengan dosis 9mg/200 gBB, 18 mg/200gBB dan 27 mg/200 gBB secara peroral terhadap profil hematologi dan biokimia darah pada tikus wistar (*Rattus norvegicus*) betina.

1.4. Hipotesis Penelitian

Pemberian senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoioksi)benzoat tidak mempengaruhi profil hematologi dan biokimia darah tikus wistar (*Rattus norvegicus*) betina.

1.5. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi dan menambah wawasan mengenai obat baru, yaitu senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoioksi)benzoat yang dibandingkan dengan asam asetilsalisilat melalui pengamatan parameter hematologi dan biokimia darah.