

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Modifikasi struktur kimia atau sintesis senyawa-senyawa baru dari obat yang sudah ada dalam dunia farmasi semakin berkembang seiring dengan kemajuan ilmu pengetahuan dan teknologi. Alasan mengapa sebuah obat induk perlu dilakukan modifikasi adalah untuk menemukan obat baru yang mempunyai potensi lebih tinggi (baik), spesifik dan efek samping yang minimal (aman digunakan) (Siswandono dan Soekardjo, 2000). Salah satu obat yang banyak dimodifikasi adalah asam salisilat. Asam salisilat digunakan dalam terapi analgetika, antipiretika dan antirematik, namun pada penggunaannya asam salisilat tidak dapat digunakan secara peroral karena terlalu toksik sehingga asam salisilat dibuat dalam bentuk turunannya yang dapat digunakan secara peroral dan tanpa menghilangkan atau mengurangi efek farmakologinya sebagai obat analgesik, antipiretik dan antirematik.

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 LD<sub>50</sub> oral sebesar 250 mg/kg BB (Godoy, 2013).

Obat anti-inflamasi nonsteroid merupakan suatu kelompok obat yang heterogen, bahkan beberapa obat berbeda secara kimiawi. Obat-obatan ini ternyata memiliki banyak persamaan dalam hal efek terapi dan efek samping yaitu bekerja dengan menghambat sintesis (PG) (Ganiswarna, 1995). Pada pemberian peroral, 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). Sebagian asam asetilsalisilat dihidrolisis dalam hati menjadi salisilat (Tjay dan Rahadja, 2003) dan waktu yang dibutuhkan untuk hidrolisa di hati sehingga menjadi bentuk salisilat dalam plasma kira-kira 30 menit (Wimana, 1995). Salisilat akan segera menyebar ke seluruh tubuh dan cairan transeluler setelah diabsorpsi. Pada pemberian oral, obat yang termasuk dalam golongan AINS ini memiliki efek samping pada tiga sistem organ yaitu organ hati, saluran cerna dan ginjal. Efek yang paling banyak terjadi adalah tukak pada lambung dan duodenum yang menyebabkan kerusakan jaringan terutama pembuluh darah (Price and Wilson, 2006) akibat  $PGI_2$  yang berfungsi menghambat sekresi asam lambung dan  $PGE_2$  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 ( $PGE_2$ ) 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 uji aktivitas analgesik senyawa asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat pada mencit diperoleh harga  $ED_{50}$  sebesar 20,09 mg/ kgBB (Novitasari, 2007), sedangkan harga  $ED_{50}$  dari asam asetilsalisilat adalah 34,91 mg/ kgBB (Intan, 2005), sehingga diketahui bahwa aktivitas analgesik dari asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat lebih tinggi dibandingkan dengan aktivitas analgesik dari asam asetilsalisilat. Berdasarkan hasil uji aktivitas analgesik dan adanya efek samping merugikan yang masih ditimbulkan oleh asam asetilsalisilat, mendorong beberapa peneliti untuk membuat senyawa turunan baru yaitu asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat yang dihasilkan melalui reaksi *Schotten-Boumann* antara asam salisilat dan (3-klorobenzoiloksi) klorida yang diharapkan pada penggunaannya secara peroral dengan dosis terpilih memiliki toksisitas lebih rendah dibandingkan dengan asam asetilsalisilat pada organ manusia, baik pada hati sebagai organ metabolisme obat, pada lambung sebagai organ pencernaan dan juga pada ginjal sebagai organ ekskresi tubuh. Dengan mensubstitusikan gugus (3-klorobenzoil) klorida pada gugus fenolat asam salisilat menyebabkan peningkatan lipofilisitas dari senyawa yang dapat meningkatkan penembusan senyawa pada membran biologis sehingga afinitas senyawa pun dapat meningkat. 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).

Pengujian toksisitas subkronis terhadap senyawa obat ini dilakukan dengan menggunakan mencit jantan sebagai hewan percobaan yang diberikan berbagai dosis oral dari sediaan uji selama 28 hari dengan pengamatan makroskopis kerusakan organ lambung dan nekrosis organ hati dan ginjal dengan mikroskop cahaya perbesaran 400x.

## 1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah pemberian senyawa uji asam 2-(3-klorobenzoiloksi) benzoat berulang selama 28 hari secara peroral dapat mengurangi kerusakan makroskopis organ lambung mencit (*Mus musculus*) jika dibandingkan dengan asam asetilsalisilat ?
2. Apakah pemberian senyawa uji asam 2-(3-klorobenzoiloksi) benzoat berulang selama 28 hari secara peroral dapat mengurangi nekrosis organ hati mencit (*Mus musculus*) jika dibandingkan dengan asam asetilsalisilat ?
3. Apakah pemberian senyawa uji asam 2-(3-klorobenzoiloksi) benzoat berulang selama 28 hari secara peroral dapat mengurangi nekrosis organ ginjal mencit (*Mus musculus*) jika dibandingkan dengan asam asetilsalisilat ?

## 1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui apakah pemberian senyawa uji asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat berulang selama 28 hari secara peroral dapat mengurangi kerusakan makroskopis organ lambung mencit (*Mus musculus*) jika dibandingkan dengan asam asetilsalisilat ?
2. Mengetahui apakah pemberian senyawa uji asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat berulang selama 28 hari secara peroral dapat mengurangi nekrosis organ hati mencit (*Mus musculus*) jika dibandingkan dengan asam asetilsalisilat ?
3. Mengetahui apakah pemberian senyawa uji asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat berulang selama 28 hari secara peroral dapat mengurangi nekrosis organ ginjal mencit (*Mus musculus*) jika dibandingkan dengan asam asetilsalisilat ?

#### **1.4 Hipotesis Penelitian**

1. Pemberian senyawa uji asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat berulang selama 28 hari secara peroral dapat mengurangi kerusakan makroskopis organ lambung mencit (*Mus musculus*) jika dibandingkan dengan asam asetilsalisilat
2. Pemberian senyawa uji asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat berulang selama 28 hari secara peroral dapat mengurangi nekrosis organ hati mencit (*Mus musculus*) jika dibandingkan dengan asam asetilsalisilat
3. Pemberian senyawa uji asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat berulang selama 28 hari secara peroral dapat mengurangi nekrosis organ ginjal mencit (*Mus musculus*) jika dibandingkan dengan asam asetilsalisilat

#### **1.5 Manfaat Penelitian**

Penelitian ini diharapkan dapat :

1. Memberikan informasi mengenai asam 2-(3-klorobenzoiloksi) benzoat terhadap makroskopis organ lambung dan nekrosis organ hati dan ginjal mencit (*Mus musculus*).
2. Menjadi bahan pertimbangan untuk penelitian aktivitas farmakologis dan toksisitas lebih lanjut.