

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Peneitian

Peradangan atau inflamasi adalah respons sistem kekebalan tubuh manusia terhadap rangsangan berbahaya seperti patogen, sel-sel yang rusak, senyawa beracun, atau iradiasi, dan bertindak dengan menghilangkan rangsangan berbahaya dan memulai proses penyembuhan. Karena itu, peradangan adalah mekanisme pertahanan yang vital bagi kesehatan (Chen, 2017). Pada tingkat jaringan, peradangan ditandai dengan kemerahan, pembengkakan, panas, nyeri, dan hilangnya fungsi jaringan, yang dihasilkan dari respon sel imun, vascular, dan inflamasi lokal terhadap infeksi atau cedera (Chen, 2017).

Ada beberapa mediator yang terlibat dalam peradangan, seperti histamin, serotonin, bradikinin, dan prostaglandin yang terlibat dalam peningkatan permeabilitas pembuluh darah dan terdeteksi pada fase akhir peradangan (Cuzzocrea *et al.* 1999). Berdasarkan mekanisme kerjanya, obat antiinflamasi dibagi dalam dua golongan yaitu obat antiinflamasi golongan steroid dan *Non Steroid Anti Inflammatory Drug's* (NSAIDs). Obat antiinflamasi golongan steroid terutama bekerja menghambat pembentukan prostaglandin. Mekanisme kerja NSAID yaitu melalui inhibisi enzim siklooksigenase sehingga konversi asam arakidonat menjadi prostaglandin terganggu (Burke *et al.*, 2006).

Asam salisilat merupakan salah satu dari obat NSAID yang merupakan obat antiinflamasi, analgesik dan antipiretik, namun asam salisilat tidak digunakan secara oral karena terlalu toksik, sehingga penggunaan asam salisilat sebagai analgesik-antipiretik lebih banyak dalam

bentuk senyawa turunannya. (Siswandono & Soekardjo, 2000). Senyawa turunan asam salisilat yang banyak digunakan adalah asam asetilsalisilat (AAS). NSAID adalah salah satu kelas obat yang paling sering diresepkan untuk analgesik dan antiinflamasi. Obat ini masuk sekitar 5-10% dari semua obat yang diresepkan setiap tahun. Penggunaan NSAID pada pasien di atas 65 tahun setinggi 96% dalam praktik umum, dan sekitar 7,3% dari pasien lansia di atas 60 tahun mengisi setidaknya satu resep NSAID dalam periode satu tahun (Wongrakpanich, 2018).

Kerja utama AAS adalah sebagai penghambat enzim siklooksigenase atau COX. COX merupakan enzim yang berperan dalam biosintesis prostaglandin dan tromboksan dari asam arakidonat. AAS bekerja dengan menghambat COX-1 dan COX-2 (Aldasoro *et al.*, 2007). AAS selain berfungsi sebagai NSAID, juga memberi efek samping iritasi lambung, dan gangguan fungsi ginjal. Efek samping paling umum yang tidak diinginkan, yaitu iritasi lambung, mendorong pengembangan obat baru yang memiliki efek samping yang lebih rendah melalui modifikasi senyawa. Modifikasi senyawa yang telah dilakukan yaitu mereaksikan asam salisilat dengan turunan benzoil klorida melalui reaksi asilasi Schooten-Baumann menghasilkan asam 2-(3-(klorometil)benzoiloksi)benzoat (Caroline *et al.*, 2019) dan asam 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat (Martak *et al.*, 2009).

Dalam penelitian sebelumnya telah dilakukan sintesis terhadap senyawa asam 2-(3-(klorometil)benzoiloksi)benzoat dan dilakukan pengujian aktivitas analgesiknya terhadap mencit (*Mus musculus*). Hasil uji *Effective Dose* 50 (ED50) asam 2-(3-(klorometil)benzoiloksi)benzoat yang dilakukan pada tikus sebesar 14,05 mg/kgBB. Hasil ini lebih rendah dibandingkan dengan AAS yaitu 20,8 mg/kgBB dan dapat disimpulkan bahwa asam 2-(3-(klorometil)benzoiloksi)benzoat, dapat bertindak sebagai

agen analgesik yang lebih baik dari pada AAS dengan menghambat produksi prostaglandin melalui mekanisme umum seperti penghambatan COX-2 (Caroline *et al*, 2019).

Pada penelitian sebelumnya juga dilakukan uji aktivitas antipiretik pada senyawa asam 2-(3-(klorometil)benzoiloksi)benzoat dan dari hasil uji membuktikan bahwa senyawa dapat menurunkan suhu tubuh tikus yang sebelumnya diberi larutan pepton 5% dan memiliki aktivitas antipiretik yang lebih tinggi dibandingkan AAS berdasarkan nilai ED₅₀ antipiretik yaitu 17,62 mg/kgBB yang lebih rendah dibandingkan dengan AAS yaitu 22,86 mg/kgBB (Fitrianty, 2010).

Selain senyawa asam 2-(3-(klorometil)benzoiloksi)benzoat ada juga senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat yang merupakan senyawa hasil modifikasi struktur asam salisilat melalui reaksi asilasi *Schotten-Baumann* antara 4-(klorometil)benzoil klorida dengan asam salisilat (Raniya, 2009). Klorida asam ditambahkan sedikit demi sedikit ke dalam campuran komponen hidroksi dan basa sambil diaduk. Sebagai basa digunakan NaOH atau piridin, dengan tujuan menetralkan HCl yang terbentuk, dan mempercepat reaksi dengan meningkatkan kemampuan pengasilasi klorida asam (Raniya, 2009).

Pada penelitian terdahulu telah dilakukan berbagai uji terhadap senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat. Berdasarkan uji aktivitas analgesik senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat, diperoleh hasil harga *Effective Dose*₅₀ (ED₅₀) sebesar 11,31 mg/kgBB. Nilai ini lebih kecil dibandingkan dengan harga ED₅₀ AAS yaitu sebesar 20,83 mg/kgBB. Oleh sebab itu dapat ditarik kesimpulan bahwa asam 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat mampu memberi efek analgesik yang lebih kuat dibandingkan dengan AAS (Martak *et al.*, 2009).

Pada penelitian sebelumnya juga dilakukan uji toksisitas akut senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat pada mencit berdasarkan OECD 425 memberikan hasil yakni nilai *Lethal Dose*₅₀ (LD₅₀) dari senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat sebesar 2000 mg/kgBB. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat tidak lebih toksik daripada AAS yang memiliki LD₅₀ 250 mg/kgBB (Tamayanti *et al.*, 2016).

Berdasarkan penelitian sebelumnya, dapat disimpulkan bahwa senyawa asam 2-(3-(klorometil)benzoiloksi)benzoat dan asam 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat memiliki aktivitas analgesik dan antipiretik yang lebih baik dari pada AAS, namun masih belum diketahui apakah kedua senyawa ini memiliki efek antiinflamasi yang sama seperti AAS. Oleh karena itu diperlukan pengujian efek antiinflamasi pada senyawa asam 2-(3-(klorometil)benzoiloksi)benzoat dan asam 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat untuk mengetahui apakah senyawa dapat memberikan efek anti inflamasi sama seperti AAS yang akan diuji menggunakan metode *Rat Paw Edema*.

Berdasarkan hal di atas maka akan dilakukan uji antiinflamasi menggunakan metode yang paling umum digunakan yaitu *Rat Paw Edema*, yang dilakukan dengan cara menyuntikan *carrageenan* ke kaki belakang tikus. Pengukuran inflamasi atau bengkak akan ditentukan menggunakan alat *Plethysmometer*. Alat ini digunakan untuk mengukur besar inflamasi yang terjadi setelah diinduksi *carrageenan*, yaitu berdasarkan pemindahan volume air raksa, kemudian persen edema dari masing-masing kelompok dihitung dan dibandingkan antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol (Swingle, 1974).

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah senyawa asam 2-(3-(klorometil)benzoiloksi)benzoat memiliki kemampuan menurunkan inflamasi pada telapak kaki tikus yang dibengkakkan menggunakan induksi *carrageenan*?
2. Apakah senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat memiliki kemampuan menurunkan inflamasi pada telapak kaki tikus yang dibengkakkan menggunakan induksi *carrageenan*?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui efek antiinflamasi dari senyawa asam 2-(3-(klorometil)benzoiloksi)benzoat terhadap penurunan inflamasi pada telapak kaki tikus yang di induksi *carrageenan*.
2. Mengetahui efek antiinflamasi dari senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat terhadap penurunan inflamasi pada telapak kaki tikus yang di induksi *carrageenan*.

1.4 Hipotesis Penelitian

1. Senyawa asam 2-(3-(klorometil)benzoiloksi)benzoat memiliki efek penurunan inflamasi pada telapak kaki tikus yang di induksi *carrageenan*.
2. Senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat memiliki efek penurunan inflamasi pada telapak kaki tikus yang di induksi *carrageenan*.

1.5 Manfaat Penelitian

Data hasil penelitian ini, diharapkan dapat digunakan sebagai referensi ilmiah untuk mengembangkan senyawa asam 2-(3-(klorometil)benzoiloksi)benzoat dan asam 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat, sebagai calon obat anti inflamasi baru.