

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Inflamasi merupakan suatu respon tubuh terhadap suatu cedera jaringan ataupun infeksi. Inflamasi merupakan suatu bentuk respon alamiah tubuh untuk mempertahankan homeostasisnya. Tanda dan gejala yang tampak pada kondisi peradangan atau inflamasi antara lain: kalor (demam), dolor (nyeri), rubor (kemerahan), serta tumor (pembengkakan) dan *functio laesa* (kehilangan fungsi pada bagian tubuh terdampak) (V. Stankov, 2012). Proses inflamasi diawali dengan terjadinya oksidasi asam arakidonat oleh enzim fosfolipase A<sub>2</sub> akibat dari berbagai rangsangan fisik seperti cedera, rangsangan kimiawi, dan senyawa-senyawa inflamasi yang terjadi pada jaringan (Hanna and Hafez, 2018). Pada jalur lipooksigenase hasil oksidasi asam arakidonat diubah oleh enzim lipooksigenase menjadi leukotrien dan pada jalur siklooksigenase hasil oksidasi asam arakidonat akan diubah oleh enzim siklooksigenase menjadi prostaglandin, tromboksan, dan protasiklin, dimana semua senyawa tersebut merupakan senyawa-senyawa inflamasi (Wang *et al.*, 2021). Pada kondisi inflamasi, sistem kekebalan atau imunitas tubuh juga berperan aktif dalam menanggulangi proses terjadinya inflamasi. Sel limfosit-T merupakan salah satu contoh sistem kekebalan tubuh yang terlibat. Sel limfosit-T diproduksi di sumsum tulang dan dimatangkan pada organ timus. Sel limfosit-T dapat dibedakan menjadi sel T *helper* (sel limfosit-T CD4) dan sel T sitotoksik (sel limfosit-T CD8). Dalam kondisi infeksi, sel T *helper* akan mensekresikan sitokin IL-2 yang akan berikatan dengan reseptor IL-2 yang ada pada permukaan sel T sitotoksik, hal tersebut akan memicu sel T sitotoksik untuk menghancurkan sel yang terinfeksi dengan memicu kematian sel tersebut (Parkin and Cohen, 2001).

Berbagai macam strategi digunakan dalam mengatasi kondisi inflamasi, salah satunya adalah penggunaan OAINS (Obat Anti Inflamasi Non-steroid). Terdapat berbagai jenis OAINS yang tersedia dipasaran, salah satunya adalah Asam Asetilsalisilat (AAS) atau yang lebih dikenal dengan nama Aspirin. AAS dalam menghambat proses peradangan bekerja dengan cara menghambat kerja dari enzim siklooksigenase (COX). Enzim siklooksigenase (COX) dapat dibedakan menjadi dua buah isoform yaitu COX-1 dan COX-2. COX-1 pada umumnya memiliki fungsi sitoproteksi pada sel epitel lambung dan COX-2 merupakan suatu bentuk respon dari proses inflamasi (Zahra and Carolia, 2017). AAS merupakan salah satu jenis OAINS non-selektif sehingga akan menghambat pembentukan COX-1 dan juga COX-2, dimana hal ini mengakibatkan penurunan proteksi pada mukosa lambung akibat dari hambatan pada COX-1 sehingga pada penggunaan AAS sering dijumpai efek samping berupa iritasi pada mukosa lambung (Wallace, 2008). Berdasarkan penelitian oleh Vestergård (2009) diketahui bahwa dari 264 pasien yang dirawat di *Odense University Hospital* dengan keluhan *peptic ulcer disease* (PUD), 81% pasien memiliki riwayat penggunaan OAINS seperti Asam Asetilsalisilat. Melihat efek samping yang ditimbulkan tersebut, peneliti dari Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya melakukan modifikasi pada struktur dari AAS dengan mereaksikan asam salisilat dengan 3-klorobenzoil klorida dengan katalisator pirimidin sehingga didapatkanlah senyawa asam 2-(3-(klorometil)benzoiloksi)benzoat (3-CH<sub>2</sub>Cl). Senyawa ini diketahui memiliki toksisitas yang rendah dengan efek terapeutik yang sama dengan yang dimiliki AAS. Berdasarkan hasil *docking* senyawa pada reseptor siklooksigenase-2 (COX-2), senyawa 3-CH<sub>2</sub>Cl memiliki afinitas yang lebih baik jika dibandingkan dengan asam asetilsalisilat dilihat dari nilai *G score* sebesar -9,84 kcal/mol untuk senyawa 3-CH<sub>2</sub>Cl dan -5,88 kcal/mol untuk senyawa AAS (Caroline *et al.*, 2019)

sehingga senyawa 3-CH<sub>2</sub>Cl diduga lebih spesifik terhadap COX-2 jika dibandingkan dengan senyawa AAS, selain itu senyawa 3-CH<sub>2</sub>Cl memiliki interaksi yang lebih kecil pada reseptor siklooksigenase 1 (COX-1) pada lambung jika dibandingkan dengan senyawa AAS. Hal ini dapat menurunkan efek samping ulserasi pada saluran pencernaan akibat penggunaan AAS.

Obat-obatan anti inflamasi seperti AAS, selain untuk meredakan gejala peradangan, juga diduga memberikan pengaruh pada sistem imunitas tubuh. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Javeed *et al.* (2009) AAS dapat meningkatkan produksi dari sel T regulator CD4<sup>pos</sup>CD25<sup>pos</sup>Foxp3<sup>pos</sup> secara signifikan pada limpa mencit yang diberikan AAS dengan dosis 60 mg/KgBB selama 4 minggu tanpa mempengaruhi fungsi immunosupresifnya. Pada penelitian lain juga disebutkan bahwa penggunaan antiinflamasi, yaitu dexamethasone dengan dosis 5 mg/KgBB ditemukan bahwa terjadi peningkatan produksi sel limfosit-T CD4<sup>pos</sup>CD25<sup>pos</sup> pada organ limpa dan timus mencit (Chen *et al.*, 2004). Berdasarkan hal tersebut, maka pada penelitian ini akan diamati pengaruh dari penggunaan senyawa turunan salisilat, yaitu Asam 2-(3-(klorometil)benzoiloksi)benzoat terhadap rasio dari sel limfosit-T CD3<sup>pos</sup>CD4<sup>pos</sup>CD25<sup>pos</sup> dan CD3<sup>pos</sup>CD8<sup>pos</sup>CD25<sup>pos</sup> CD3<sup>pos</sup>CD4<sup>pos</sup>CD25<sup>pos</sup> dengan menggunakan metode *Fluorescence-activated cell sorting* (FACS) dibandingkan dengan senyawa asam asetilsalisilat. Pada penelitian ini telah diperoleh data dari senyawa 3-CH<sub>2</sub>Cl dalam mempengaruhi sistem imunitas dan kemampuannya dalam meningkatkan kadar sel limfosit-T CD3<sup>pos</sup>CD4<sup>pos</sup>CD25<sup>pos</sup> dan CD3<sup>pos</sup>CD8<sup>pos</sup>CD25<sup>pos</sup>.

## 1.2. Rumusan Masalah

1. Apakah pemberian Asam 2-(3-(klorometil)benzoiloksi)benzoat dapat meningkatkan rasio sel limfosit-T CD3<sup>pos</sup>CD4<sup>pos</sup>CD25<sup>pos</sup> pada

mencit putih (*Mus musculus*) galur *swiss webster* yang diinduksi inflamasi menggunakan Lipopolisakarida (LPS)?

2. Apakah pemberian Asam 2-(3-(klorometil)benzoioksi)benzoat dapat meningkatkan rasio sel limfosit-T CD3<sup>pos</sup>CD8<sup>pos</sup>CD25<sup>pos</sup> pada mencit putih (*Mus musculus*) galur *swiss webster* yang diinduksi inflamasi menggunakan Lipopolisakarida (LPS)?

### **1.3. Tujuan Penelitian**

1. Mengetahui pengaruh pemberian asam 2-(3-(klorometil)benzoioksi)benzoat terhadap peningkatan rasio sel limfosit-T CD3<sup>pos</sup>CD4<sup>pos</sup>CD25<sup>pos</sup> pada mencit putih (*Mus musculus*) galur *swiss webster* yang diinduksi inflamasi menggunakan Lipopolisakarida (LPS).
2. Mengetahui pengaruh pemberian asam 2-(3-(klorometil)benzoioksi)benzoat terhadap peningkatan sel limfosit-T CD3<sup>pos</sup>CD8<sup>pos</sup>CD25<sup>pos</sup> pada mencit putih (*Mus musculus*) galur *swiss webster* yang diinduksi inflamasi menggunakan Lipopolisakarida (LPS).

### **1.4. Hipotesa Penelitian**

1. Pemberian Asam 2-(3-(klorometil)benzoioksi)benzoat dapat meningkatkan rasio sel limfosit-T CD3<sup>pos</sup>CD4<sup>pos</sup>CD25<sup>pos</sup> pada mencit putih (*Mus musculus*) galur *swiss webster* yang diinduksi inflamasi menggunakan Lipopolisakarida (LPS).
2. Pemberian Asam 2-(3-(klorometil)benzoioksi)benzoat dapat meningkatkan rasio sel limfosit-T CD3<sup>pos</sup>CD8<sup>pos</sup>CD25<sup>pos</sup> pada mencit putih (*Mus musculus*) galur *swiss webster* yang diinduksi inflamasi menggunakan Lipopolisakarida (LPS).

### **1.5. Manfaat Penelitian**

Berdasarkan hasil penelitian ini, senyawa Asam 2-(3-(klorometil)benzoioksi)benzoat dapat meningkatkan rasio sel limfosit-T  $CD3^{pos}CD4^{pos}CD25^{pos}$  dan sel limfosit-T  $CD3^{pos}CD8^{pos}CD25^{pos}$ . Hasil temuan ini diharapkan dapat digunakan sebagai salah satu pengembangan obat baru yang memiliki manfaat setelah melalui uji pre-klinik dan uji klinik terlebih dahulu.