

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Asam salisilat merupakan obat analgesik non narkotik yang sering digunakan dalam masyarakat. Asam salisilat mempunyai aktivitas analgesik, antipiretik, dan antirematik tetapi tidak dapat digunakan secara oral karena terlalu toksik, sehingga yang banyak digunakan sebagai analgesik adalah senyawa turunannya seperti asam asetilsalisilat (Purwanto dan Susilowati, 2000).

Asam asetil salisilat atau yang lebih dikenal dengan asetosal atau aspirin. Aspirin sering digunakan untuk mengurangi sakit kepala, inflamasi, nyeri sendi, juga beberapa pengobatan serangan jantung dan stroke pada orang tua. Selain itu asetosal atau aspirin merupakan senyawa yang memiliki khasiat sebagai analgesik, antipiretik, dan anti inflamasi pada penggunaan dosis besar (Fadeyi *et al.*, 2004). Aspirin termasuk dalam golongan OAINS (Obat Anti Inflamasi Non Steroid) non-selektif enzim COX-2 sering menimbulkan masalah pada saluran cerna khususnya lambung dikarenakan obat AINS dapat menurunkan sintesis PGE<sub>2</sub> lambung yang berguna untuk membentuk mukosa lambung (Tjay dan Rahardja, 2006).

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). OAINS banyak digunakan karena efek analgesik, anti-inflamasi dan anti-piretiknya. Penggunaan OAINS diketahui dapat meningkatkan risiko ulser lambung. Sekitar seperempat pengguna OAINS yang kronis akan berkembang ke arah

ulser lambung dan 2% - 4% akan terjadi pendarahan dan melubangi organ yang terkena, atau bias disebut dengan perforasi (Bombardier *et al.*, 2000; Diaz dan Rodriguez, 2000). 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).

Untuk mengurangi sifat keasaman dari obat asetosal perlu dicarikan turunan asetosal yang lebih baik yaitu dengan mengganti gugus asetil dengan gugus benzoil, karena gugus benzoil lebih besar dari gugus asetil sehingga akan menurunkan kemampuan ionisasi dan tingkat keasaman. Di samping itu gugus benzoil lebih lipofil sehingga kemampuan untuk menembus membran meningkat dan keasaman menurun. Salah satu strategi yang penting untuk digunakan dalam pengembangan obat baru adalah dengan cara membuat turunan - turunan yang sudah diketahui aktivitasnya, kemudian menguji aktivitas turunan-turunan tersebut (Siswandono dan Soekardjo, 2002).

Novitasari (2007) melakukan sintesis senyawa baru untuk meningkatkan aktivitas analgesik dan menurunkan efek samping dari asam salisilat dengan cara modifikasi struktur melalui sintesis yang menghasilkan senyawa asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat. Senyawa asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat merupakan senyawa hasil turunan dari asam salisilat, dengan memodifikasi struktur asam salisilat dengan gugus asam 3-

klorobenzoiloksi klorida melalui sintesis dengan reaksi Schotten-Boumann (Novitasari, 2007).

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 asetilsalsilat. 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).

Untuk mengetahui toksisitas senyawa asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat Soekardjo (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.

Yohanes (2011) menunjukkan bahwa nilai pKa asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat sebesar 2,84. Senyawa tersebut bersifat asam sehingga pada lambung yang bersifat asam, senyawa akan terdapat dalam bentuk tidak terionisasi dan mudah larut dalam lemak sehingga senyawa mudah menembus membran lambung (Purwanto dan Susilowati, 2000). Cynthia (2012) menyatakan bahwa  $LD_{50}$  pada mencit senyawa 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat 1750 mg/kgBB dan ditemukan toksisitas pada dosis 2000 mg/kg bb dengan gejala toksik pada hati dan lambung mencit.

Penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui efek samping senyawa asam 2-(3-(klorobenzoiloksi)benzoat pada penggunaan jangka panjang pada hewan tikus, dengan harapan dapat memperoleh data uji ulserogenik senyawa asam 2-(3-(klorobenzoiloksi)benzoat pada makroskopis dan mikroskopis lambung untuk lebih memperkuat hasil-hasil penelitian sebelumnya yang telah ada sebagai tahap lanjut dalam mengembangkan obat analgesik yang baru dengan efek terapi yang lebih baik dan tidak mengalami toksik bila dibandingkan dengan senyawa asam asetilsalisilat.

## **1.2. Rumusan Masalah**

- 1.2.1. Apakah ada pengaruh pemberian dosis 9mg/200 gBB secara per oral dari senyawa asam 2-(3-(klorobenzoiloksi)benzoat terhadap tingkat keparahan efek ulserogenik secara makroskopis lambung tikus wistar dibandingkan dengan asetosal?
- 1.2.2. Apakah ada pengaruh pemberian dosis 9mg/200 gBB secara per oral dari senyawa asam asam 2-(3-(klorobenzoiloksi)benzoat terhadap tingkat keparahan efek ulserogenik secara mikroskopis (histopatologi) lambung tikus wistar dibandingkan dengan asetol?

## **1.3. Tujuan Penelitian**

- 1.3.1. Mengetahui pengaruh pemberian dosis 9mg/200 gBB secara per oral dari senyawa asam 2-(3-(klorobenzoiloksi)benzoat terhadap tingkat keparahan efek ulserogenik secara makroskopis lambung tikus wistar.
- 1.3.2. Mengetahui pengaruh pemberian dosis 9mg/200 gBB secara per oral dari senyawa asam 2-(3-(klorobenzoiloksi)benzoat terhadap

tingkat keparahan efek ulserogenik secara mikroskopis (histopatologi) lambung tikus wistar.

#### **1.4. Hipotesa Penelitian**

- 1.4.1. Efek ulserogenik yang ditimbulkan pada senyawa asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat dosis 9mg/200 gBB terhadap lambung tikus wistar secara makroskopis lebih rendah dibandingkan dengan asetosal.
- 1.4.2. Efek ulserogenik yang ditimbulkan pada senyawa asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat dosis 9mg/200 gBB terhadap lambung tikus wistar secara mikroskopis (histopatologi) lebih rendah dibandingkan dengan asetosal.

#### **1.5. Manfaat Penelitian**

Manfaat penelitian ini diharapkan dapat melengkapi data terkait dengan senyawa asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat yang telah disintesis oleh peneliti sebelumnya sehingga hasil penelitian diharapkan dapat mengacu pada pengembangan senyawa analgesik baru yang efektif dan aman.