

## **BAB 1**

### **PENDAHULUAN**

Radang dan demam merupakan salah satu kendala yang mengganggu aktivitas manusia. Radang atau inflamasi adalah reaksi tubuh terhadap berbagai stimulus yang merugikan berupa stimulus kimia, mekanis, bakteri dan lain-lain. Peristiwa ini ditandai dengan terjadinya kemerahan disekitar jaringan yang teriritasi, panas yang diikuti dengan rasa nyeri, pembengkakan dan hilangnya fungsi jaringan (Underwood, 2004). Sedangkan demam adalah kelainan pada sistem pengaturan suhu tubuh sehingga suhu tubuh meningkat dibandingkan suhu normal (Ganong,1992; Guyton and Hall, 1997).

Obat-obat antipiretik dan antiinflamasi yang sering digunakan adalah turunan salisilat, turunan asam propioat (ibuprofen, ketoprofen) dan obat-obat AINS (antiinflamasi non steroid) yang lain (indometasin dan phenilbutazon). Obat-obat ini diketahui memiliki efek samping yang merugikan. Turunan salisilat memiliki efek samping yaitu mengiritasi lambung dan perdarahan. Turunan asam propioat memiliki efek samping terhadap saluran cerna lebih ringan dibandingkan dengan asetosal. Obat-obat AINS yang lain seperti indometasin dan phenilbutazon memiliki efek samping yaitu perdarahan lambung dan anemia aplastik (Neal, 2006).

Seiring dengan berkembangnya ilmu pengetahuan dan teknologi, maka banyak sekali dilakukan skrining obat-obat baru. Hal ini didorong karena situasi masyarakat yang disibukkan oleh aktivitas, sehingga dibutuhkan obat-obatan yang memiliki mula kerja cepat, efektif dengan efek samping yang rendah, sehingga tidak mengganggu aktivitas kerja manusia.

Asam salisilat merupakan obat yang paling banyak digunakan sebagai analgesik, antipiretik dan antiinflamasi. Senyawa ini tidak

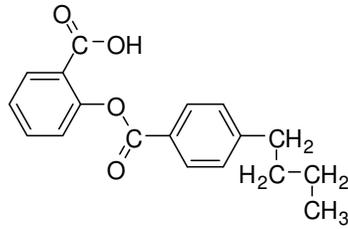
digunakan secara oral karena sangat kuat mengiritasi lambung, sehingga pada pengobatan yang banyak digunakan adalah senyawa turunannya seperti asetosal, salisilamid, diflunisal dan flufenisal (Purwanto dan Susilowati, 2000).

Berbagai usaha dilakukan untuk mendapatkan senyawa baru yang ideal yang memiliki potensi tinggi dan efek samping lebih kecil (Gringauz, 1997). Oleh karena itu, dilakukan modifikasi struktur asam salisilat dengan cara substitusi pada gugus hidroksil (fenolat) (Korolkovas, 1988).

Hasil sintesis pertama kali dari asam salisilat adalah asetosal dan baru digunakan dibidang kedokteran pada tahun 1899 (Gambar 1.1) (Willette, 1998). Untuk mendapatkan senyawa turunan salisilat yang lebih poten dan efek samping yang rendah, maka banyak dilakukan penelitian-penelitian tentang asam salisilat. Asam O-(4-butilbenzoil)salisilat merupakan turunan asam salisilat yang menunjukkan aktivitas antiinflamasi lebih tinggi daripada asetosal tetapi aktivitas analgesiknya sebanding dengan asetosal. Sifat lipofilik senyawa yang memberikan pengaruh positif pada aktivitas antiinflamasi juga berpengaruh pada aktivitas analgesiknya (Gambar 1.2) (Diyah dkk., 2002).

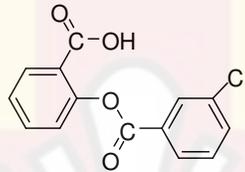


**Gambar 1.1.** Struktur molekul asam salisilat dan turunannya (Gringauz, 1997 ).



Asam O-(4-butylbenzoil)salisilat

**Gambar 1.2.** Struktur molekul Asam O-(4-butylbenzoil)salisilat (Diyah dkk, 2002).



Asam 3-klorobenzoil salisilat

**Gambar 1.3.** Struktur molekul Asam 3-klorobenzoil salisilat (Novitasari, 2007).

Pada penelitian ini digunakan gugus Cl yang disubstitusikan pada gugus fenolat dari asam salisilat. Dipilih gugus Cl yang merupakan gugus halogen karena mempunyai efek elektronegatif relatif kuat dan bila disubstitusikan pada cincin aromatis dapat meningkatkan sifat lipofilik (Purwanto, 2000).

Sifat lipofilik merupakan sifat yang dapat mempengaruhi kemampuan suatu senyawa obat dalam menembus membran biologis (distribusi senyawa). Sifat elektronik merupakan sifat yang mempengaruhi kekuatan ikatan obat dan reseptor. Sedangkan sifat sterik pada suatu senyawa dapat mempengaruhi keserasian dan kekuatan interaksi obat dan reseptor (Thomas, 2003).

Pada penelitian terdahulu, telah disintesis asam 3-klorobenzoil salisilat melalui reaksi *Schotten-Boumann* dengan bahan awal 3-klorobenzoil dan asam salisilat yang menunjukkan bahwa senyawa tersebut memiliki aktivitas analgesik yang tinggi dibanding dengan asetosal dan memiliki harga  $ED_{50}$  lebih kecil dari asetosal, yaitu 20,09 mg/kg BB (Gambar 1.3) (Novitasari, 2007). Selanjutnya, untuk mengetahui aktivitas lain dari senyawa asam 3-klorobenzoil salisilat pada penelitian ini akan dilakukan uji aktivitas antiinflamasi dan antipiretik. Uji ini dipilih karena asam 3-klorobenzoil salisilat merupakan senyawa baru yang sebelumnya telah diteliti aktivitas analgesiknya.

Uji aktivitas antipiretik menggunakan metode *Peptone-induced Hyperthermia* dengan bahan penginduksi pepton dan untuk uji aktivitas antiinflamasi menggunakan metode *Paw Oedema* dengan bahan penginduksi karagenan. Kedua metode ini dipilih karena sederhana, sensitif dan sering digunakan untuk menguji potensi senyawa baru yang belum diketahui aktivitasnya (Turner, 1972). Asetosal digunakan sebagai pembanding dan untuk hewan coba digunakan tikus putih jantan galur *Wistar*. Tikus ini dipilih karena mempunyai ciri spesifik yaitu bersifat *pathogenic free* yang berarti bebas dari segala penyakit menular untuk manusia.

Dari uraian diatas dapat diambil suatu rumusan masalah yaitu :

1. a. Apakah senyawa asam 3-klorobenzoil salisilat mempunyai aktivitas antipiretik?
- b. Berapakah nilai  $ED_{50}$  antipiretik senyawa asam 3-klorobenzoil salisilat bila dibandingkan dengan asetosal?
2. a. Apakah senyawa asam 3-klorobenzoil salisilat mempunyai aktivitas antiinflamasi?

b. Berapakah nilai  $ED_{50}$  antiinflamasi senyawa asam 3-klorobenzoil salisilat bila dibandingkan dengan asetosal?

Tujuan dari penelitian ini adalah

1. a. Menentukan aktivitas antipiretik senyawa asam 3-klorobenzoil salisilat.  
b. Membandingkan nilai  $ED_{50}$  antipiretik dari senyawa asam 3-klorobenzoil salisilat dengan nilai  $ED_{50}$  asetosal.
2. a. Menentukan aktivitas antiinflamasi senyawa asam 3-klorobenzoil salisilat.  
b. Membandingkan nilai  $ED_{50}$  antiinflamasi dari senyawa asam 3-klorobenzoil salisilat dengan nilai  $ED_{50}$  asetosal.

Manfaat penelitian yang dapat diambil adalah diharapkan dapat memberikan informasi tentang senyawa asam 3-klorobenzoil salisilat yang memiliki aktivitas antiinflamasi dan antipiretik yang lebih besar, sehingga dapat dikembangkan lebih lanjut sebagai calon obat antiinflamasi dan antipiretik baru dalam upaya peningkatan kesehatan masyarakat.

