

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Nyeri merupakan perasaan sensoris dan emosional yang tidak nyaman. Pada umumnya nyeri berkaitan dengan kerusakan jaringan yang disebabkan oleh rangsangan mekanis, kimiawi atau fisis (kalor, listrik). Rasa nyeri berfungsi sebagai tanda isyarat berbahaya bahwa adanya gangguan di jaringan, seperti peradangan atau kejang otot (Tjay dan Rahardja, 2013).

Analgetika atau obat penghalang nyeri adalah zat-zat yang mengurangi atau menghalau rasa nyeri tanpa menghilangkan kesadaran. Berdasarkan kerja farmakologisnya, analgetika dibagi dalam dua kelompok yaitu analgetika narkotik dan analgetika non narkotik. Analgetika narkotik digunakan untuk menghalau rasa nyeri berat, contoh golongan analgetika narkotik adalah turunan morfin, turunan meperidin dan turunan metadon. Analgetika non narkotik digunakan untuk menghalau rasa nyeri ringan hingga sedang, contoh golongan analgetika non narkotika adalah analgetika dan anti radang bukan steroid (*Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs, NSAID*) (Tjay dan Rahardja, 2013).

Untuk meningkatkan aktivitas analgesik dan menurunkan efek samping dilakukan modifikasi pada struktur turunan asam salisilat. Modifikasi yang dilakukan adalah modifikasi pada gugus karboksil dan hidroksil, substitusi pada gugus hidroksil atau gugus yang lain pada cincin aromatik atau mengubah gugus-gugus fungsional, dan mengubah gugus karboksil melalui pembentukan garam, ester, atau amida. Untuk mengurangi efek samping yang besar dari asam asetilsalisilat tersebut maka perlu dilakukan upaya untuk menemukan obat alternatif yang aman digunakan sebagai obat analgesik baru (Woda, 2015).

Pada penelitian uji toksisitas akut dengan hewan coba mencit yang dilakukan oleh Elisabeth (2015) didapatkan bahwa senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoioksi)benzoat memiliki nilai LD50 2000 mg/kg BB. Pengaruh efek sterik sangat besar terhadap obat karena semakin kecil halangan ruang dari suatu senyawa maka akan semakin mudah obat untuk berikatan dengan reseptor. Senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoioksi)benzoat memiliki nilai sterik yang lebih besar dibandingkan dengan asam asetilsalisilat, sehingga senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoioksi) benzoat lebih bersifat kurang toksik dibandingkan dengan asam asetilsalisilat (Dewi, 2012).

Rotua (2014) melakukan uji toksisitas subkronis menggunakan metode menurut *Organization for Economic Cooperation and Development* 407 (OECD 407). Setiap kelompok terdiri dari empat jantan dan empat betina. Pada kontrol negatif mencit diberi PGA 3%, pada kelompok kontrol positif uji mencit diberi asam asetilsalisilat 1,3 mg/20 gBB. Kelompok kontrol positif satelit dan kelompok satelit akan dibedah setelah 14 hari kemudian, dimana selama waktu itu mencit tidak diberi senyawa uji (sampel). Penelitian ini dilakukan analisis berdasarkan uji hematologi dan urin pada mencit, hasil yang didapatkan pada urin merupakan hasil normal maka senyawa tidak memiliki efek toksis.

Lolo (2015) melakukan uji aktivitas analgesik senyawa asam 2-(4-(klorometilbenzoioksi)benzoat pada tikus putih jantan. Peneliti melakukan uji aktivitas analgesik dengan menghitung waktu tikus mampu menahan rasa nyeri dengan pemberian rangsangan panas menggunakan metode *plantar test* dalam waktu 1 jam pada tikus wistar jantan. Dari hasil penelitian tersebut didapatkan harga ED<sub>50</sub> dari senyawa asam 2-(4-(klorometilbenzoioksi)benzoat adalah 41,79 mg/kg BB sedangkan harga ED50 dari senyawa asam asetil salisilat adalah 71,12 mg/kg BB.

Berdasarkan nilai ED50 yang diperoleh, dapat disimpulkan bahwa aktivitas analgesik dari senyawa asam 2-(4-klorometilbenzoiloksi)benzoat lebih besar dari pada aktivitas analgesik dari senyawa asam asetil salisilat.

Pemberian asam asetilsalisilat umumnya melalui rute oral, maka asam 2-(4-klorometilbenzoiloksi)benzoat ini juga diberikan secara oral. Perlu dimonitor kadar obat dalam plasma darah karena sebagian besar jaringan diperfusi oleh darah (Shargel, Wu dan Yu, 2012). Oleh karena itu profil farmakokinetika senyawa asam 2-(4-klorometilbenzoiloksi)benzoat dalam darah perlu ditentukan.

Pada penelitian ini akan dilakukan uji farmakokinetika asam 2-(4-klorometilbenzoiloksi)benzoat, maka dikembangkanlah metode penentuan kadar dengan dilihat dari profil farmakokinetika yang meliputi parameter seperti  $k_{el}$ ,  $t_{1/2el}$ ,  $t_{maks}$ ,  $C_{maks}$ , AUC dari asam 2-(4-klorometilbenzoiloksi)benzoat dalam plasma darah tikus, darah akan diambil pada titik cuplikan yang telah ditentukan lalu sampel plasma darah akan diamati pada kromatografi cair kinerja tinggi yang memiliki keuntungan dibandingkan dengan kromatografi lainnya yaitu waktu analisis cepat, daya pisah baik, peka, dapat digunakan untuk menganalisis molekul besar dan kecil, serta dapat digunakan untuk menghitung sampel plasma darah dengan kadar yang sangat rendah (Harmita, 2014).

## **1.2 Perumusan Masalah**

Bagaimana profil farmakokinetika dari senyawa asam 2-(4-klorometilbenzoiloksi)benzoat dalam plasma darah tikus jantan putih secara oral, dengan menetapkan parameter  $k_{el}$ ,  $t^{1/2}_{el}$ ,  $t_{maks}$ ,  $C_{maks}$ , AUC?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

Untuk mendapatkan profil farmakokinetika dari senyawa asam 2-(4-klorometilbenzoiloksi)benzoat dalam plasma darah tikus secara oral, dengan menggunakan parameter  $k_{el}$ ,  $t^{1/2}_{el}$ ,  $t_{maks}$ ,  $C_{maks}$ , AUC.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

Pada penelitian ini bermaksud untuk memberikan informasi profil farmakokinetika dari senyawa asam 2-(4-klorometilbenzoiloksi)benzoat dalam plasma darah tikus putih jantan secara oral dan hasil ini dapat digunakan sebagai dasar untuk pengembangan senyawa baru ini.