

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sepsis merupakan respon inflamasi sistemik terhadap infeksi patogen. Pada manusia dan hewan, sepsis ditandai dengan hipotensi, hiporeaktivitas, dan kerusakan organ (Kao *et al.*, 2007). Sebagian besar sepsis disebabkan oleh bakteri (Cecconi *et al.*, 2018). Lipopolisakarida (LPS) merupakan endotoksin dari bagian membran luar bakteri Gram negatif (Galanos and Freudenberg, 1993). Lipopolisakarida dapat menyebabkan demam, hipotensi, koagulasi pada intravaskular, dan yang terakhir kerusakan pada organ vital. Pada paru-paru dan hati, LPS memiliki aktivitas spesifik dalam jaringan (Cornell, 2000). Berdasarkan penelitian induksi LPS secara intravena, dalam waktu 1 jam LPS dapat dideteksi sebanyak 3% dalam alveolar makrofag. Hal ini menandakan bahwa penetrasi LPS sangat cepat ke jaringan paru-paru. Adanya LPS dalam jaringan paru-paru seiring dengan terjadinya perubahan pada histologi jaringan (Freudenberg *et al.*, 1984). Sebagian besar LPS dieliminasi di hati, tidak hanya itu hati juga secara aktif mendegradasi LPS. Konsekuensinya, makrofag pada hati melepaskan mediator inflamasi dan oksigen radikal bebas yang dapat merusak jaringan hati (Han *et al.*, 2019).

Asam asetilsalisilat (AAS) termasuk salah satu obat golongan NSAID (*non-steroidal anti-inflammatory drugs*) (Vane and Botting, 2003). Asam asetilsalisilat dikenal dengan efeknya sebagai anti-piretik, anti-inflamasi, dan analgesik (Szczeplik, 2006). Pada dosis 500-1000 mg AAS digunakan dalam kondisi inflamasi dan nyeri (Valkhoff *et al.*, 2012). Mekanisme AAS sebagai anti-inflamasi dengan menghambat *prostaglandin*

G/H synthase atau *cyclooxygenase* (COX). Sebagai anti-inflamasi, AAS bekerja dengan cara asetilasi COX-2 sehingga mengubah asam arakidonat menjadi 15R-*hydroxyeicosatetraenoic acid* (HETE) secara cepat dimetabolisme oleh 5-*lipooxygenase* (5-LOX) menjadi 15-*epi lipoxin A4*. *Lipoxin A4* ini merupakan lipid yang dapat mengurangi respon inflamasi dengan menghambat produksi superoksida dari neutrofil serta menurunkan produksi mediator inflamasi seperti *cytokine* (Eisen, 2012). Asam asetilsalisilat tidak selektif menghambat COX-1 dan COX-2 (Vane and Botting, 2003). Sehingga dapat menyebabkan tukak lambung (Dai and Ge, 2012).

Pratiwi (2009) melakukan modifikasi struktur asam salisilat dengan menambah gugus 3-klorometilbenzoil klorida yang menghasilkan senyawa asam 2-(3-(klorometil)benzoiloksi)benzoat (3KM). Hasil pengujian efek analgesik pada mencit menunjukkan dosis efektif senyawa 3KM sebesar 14,05 mg/kgBB sedangkan AAS sebesar 20,83 mg/kgBB. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa 3KM lebih aktif dan potensial sebagai analgesik dibandingkan dengan AAS. Dosis efektif dari 3KM lebih kecil dibandingkan AAS pada efek analgesiknya (Caroline *et al.*, 2019). Pada penelitian Putra (2017) tentang Pengaruh senyawa 3KM terhadap agregasi trombosit memperlihatkan potensi anti agregasi trombosit yang ditunjukkan dengan lamanya waktu perdarahan dan banyaknya jumlah darah yang keluar (Putra, 2017). Selain itu, telah dilakukan uji toksisitas subkronik oleh Arwita (2017) yang salah satu parameternya yaitu mengamati adanya efek samping tukak lambung setelah pemberian senyawa 3KM. Hasil dari penelitian tersebut memperlihatkan bahwa efek tukak lambung dari hewan coba yang diberi senyawa 3KM lebih ringan dibandingkan AAS (Arwita, 2017). Berdasarkan hasil penelitian di atas, harapannya senyawa asam 2-(3-(klorometil)benzoiloksi)benzoat dapat menggantikan AAS dengan khasiat

yang sama bahkan lebih efektif namun dengan efek samping tukak lambung minimal. Oleh karena itu, perlu dilakukan uji anti-inflamasi untuk mengetahui apakah senyawa asam 2-(3-(klorometil)benzoioksi)benzoat dapat menggantikan AAS yang memiliki efek anti-platelet, analgesik, anti-inflamasi, dan anti-piretik.

Penelitian ini dilakukan untuk mengerti efek anti-inflamasi dari senyawa asam 2-(3-(klorometil)benzoioksi)benzoat terhadap organ yang mengalami kerusakan akibat induksi LPS. Organ yang diamati yaitu paru-paru dan hati (Hung *et al.*, 2017). Pada paru-paru parameter yang diamati sebagai manifestasi inflamasi yaitu infiltrasi neutrofil dan perbesaran dinding alveolar (Vaez *et al.*, 2016) sedangkan pada hati ditemukan infiltrasi sel inflamasi, edema pada sel hati, dan meningkatnya jumlah sel Kupffer (Liu *et al.*, 2017). Analisa gambar histologi dari preparat paru-paru dan hati akan dilakukan dengan mengukur derajat inflamasi. Berdasarkan penjelasan di atas, maka pada penelitian ini akan dilakukan uji histologi pada hewan uji tikus dengan pengamatan paru-paru dan hati untuk melihat efek anti-inflamasi dari senyawa asam 2-(3-(klorometil)benzoioksi)benzoat dengan dosis 500 mg/60kgBB atau 10,33 mg/200gBB. Berdasarkan observasi pada penelitian ini menunjukkan kurangnya efektivitas senyawa 3KM sebagai anti-inflamasi. Tidak ada perbedaan bermakna pada organ paru-paru dan hati yang diberi senyawa 3KM dengan kontrol positif (LPS saja).

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah pemberian senyawa asam 2-(3-(klorometil)benzoioksi)benzoat dosis 10,33mg/200gBB dapat menurunkan derajat inflamasi paru-paru tikus Wistar yang disebabkan oleh LPS ?

2. Apakah pemberian senyawa asam 2-(3-(klorometil)benzoiloksi)benzoat dosis 10,33 mg/200gBB dapat menurunkan derajat inflamasi hati tikus Wistar yang disebabkan oleh LPS ?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh pemberian senyawa asam 2-(3-(klorometil)benzoiloksi)benzoat dosis 10,33 mg/200gBB terhadap derajat inflamasi organ paru-paru pada tikus Wistar yang diinduksi LPS.
2. Mengetahui pengaruh pemberian senyawa asam 2-(3-(klorometil)benzoiloksi)benzoat dosis 10,33 mg/200gBB terhadap derajat inflamasi organ hati pada tikus Wistar yang diinduksi LPS.

1.4 Hipotesa Penelitian

1. Senyawa asam 2-(3-(klorometil)benzoiloksi)benzoat dosis 10,33 mg/200gBB dapat menurunkan derajat inflamasi paru-paru tikus Wistar yang diinduksi LPS.
2. Senyawa asam 2-(3-(klorometil)benzoiloksi)benzoat dosis 10,33 mg/200gBB dapat menurunkan derajat inflamasi hat tikus Wistar yang diinduksi LPS.

1.5 Manfaat Penelitian

Data hasil penelitian ini, diharapkan dapat digunakan sebagai referensi ilmiah untuk mengembangkan senyawa asam 2-(3-(klorometil)benzoiloksi)benzoat, sebagai calon obat baru pengganti senyawa turunan salisilat dengan efek samping dan toksisitas minimal.