

**PENGARUH SENYAWA ASAM 2-(3-
(KLOROMETIL)BENZOILOKSI)BENZOAT PADA LAMBUNG,
GINJAL DAN HEPAR TIKUS WISTAR BETINA SEBAGAI
PELENGKAP UJI TOKSISITAS SUBKRONIS**



KADEK BAMBANG SUTRASENA ARWITA

2443013293

**PROGRAM STUDI S1
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA
2017**

**PENGARUH SENYAWA ASAM
2-(3-(Klorometil)benzoioksid)benzoat pada lambung, ginjal
dan hepar tikus wistar betina sebagai pelengkap uji
toksisitas subkronis**

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi sebagai persyaratan
memperoleh gelar Sarjana Farmasi Program Studi Strata 1
Di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya

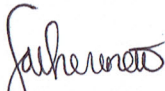
OLEH:

KADEK BAMBANG SUTRASENA ARWITA

2443013293

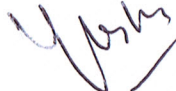
Telah disetujui pada tanggal 19 Desember 2017 dan dinyatakan LULUS

Pembimbing I,



Catherina Caroline, S.Si., M.Si., Apt.
NIK. 241.00.0444

Pembimbing II,



Yudy Tjahjono, B.Sc., M.Sc.Biol.
NIK. 241.15.0835

Mengetahui,

Ketua Penguji



Dr. Iwan Sahrial Hamid, drh., M.Si.
NIP.196807131993031009

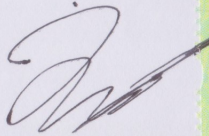
LEMBAR PERSETUJUAN

PUBLIKASI KARYA ILMIAH

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya, dengan judul : **Pengaruh Senyawa Asam 2-(3-(Klorometil)Benzoiloksi)Benzoat pada Lambung, Ginjal dan Hepar Tikus Wistar Betina Sebagai Pelengkap Uji Toksisitas Subkronis** untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu Digital Library Perpustakaan Unika Widya Mandala Surabaya untuk kepentingan akademik sebatas sesuai Undang-Undang Hak Cipta.

Demikian pernyataan persetujuan publikasi karya ilmiah ini saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, 15 Januari 2018



Kadek Bambang Sutrasena Arwita

2443013293

Saya menyatakan dengan sesungguhnya bahwa hasil tugas akhir ini adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri. Apabila dikemudian hari diketahui bahwa skripsi ini merupakan plagiarisme, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Surabaya, 15 Januari 2018



Kadek Bambang Sutrasena Arwita

2443013293

ABSTRAK

PENGARUH SENYAWA ASAM 2-(3-(KLOROMETIL)BENZOILOKSI)BENZOAT PADA LAMBUNG, GINJAL DAN HEPAR TIKUS WISTAR BETINA SEBAGAI PELENGKAP UJI TOKSISITAS SUBKRONIS

KADEK BAMBANG SUTRASENA ARWITA
2443013293

Asam asetilsalisilat merupakan obat analgesik turunan asam salisilat yang banyak digunakan sebagai analgesik pengganti asam salisilat. Asam asetilsalisilat memiliki efek samping induksi lambung dalam pemakaiannya. Penelitian uji toksisitas subkronis yang mengacu pada *Organization for Economic Cooperation and Development* (OECD 407,1995) telah dilakukan untuk mengetahui aktivitas analgesik dari senyawa asam 2-(3-(klorometil)benzoiloksi)benzoat. Diharapkan bahwa senyawa asam 2-(3-(klorometil)benzoiloksi)benzoat memiliki toksisitas subkronis lebih rendah dari asam asetilsalisilat. Penelitian ini dilakukan untuk meneliti toksisitas subkronis senyawa asam 2-(3-(klorometil)benzoiloksi)benzoat pada organ lambung, ginjal dan hepar tikus wistar betina. Kelompok percobaan dibagi lima kelompok yaitu kelompok kontrol positif dan satelitnya (asam asetilsalisilat 9 mg/200 gBB), kelompok kontrol negatif (PGA 1%), kelompok uji senyawa asam 2-(3-(klorometil)benzoiloksi)benzoat dan satelitnya (9; 18; 27 mg/200 gBB) yang diberikan secara oral untuk jangka waktu 28 hari. Kelompok satelit dibiarkan selama 14 hari setelah perlakuan untuk melihat apakah terjadi perbaikan organ setelah obat dihentikan, dari penelitian ini diperoleh hasil bahwa senyawa asam 2-(3-(klorometil)benzoiloksi)benzoat dengan pemberian dosis 9 mg/200 gBB dan 18 mg/200 gBB tidak memberikan pengaruh signifikan terhadap organ lambung, ginjal dan hepar sedangkan dosis 27 mg/200 gBB memberikan pengaruh signifikan hanya terhadap organ lambung pada tikus wistar betina bila dibandingkan dengan asam asetilsalisilat.

Kata Kunci : asam 2-(3-(klorometil)benzoiloksi)benzoat, tikus wistar betina (*Rattus novergicus*), lambung, ginjal, hepar.

ABSTRACT

THE EFFECT OF 2-(3-(CHLOROMETHYL)BENZOYLOXY)BENZOIC ACID ON GASTRIC, KIDNEY AND LIVER OF FEMALE WISTAR RATS AS A COMPLEMENTARY SUBCHRONIC TOXICITY TEST

**KADEK BAMBANG SUTRASENA ARWITA
2443013293**

Acetylsalicylic acid is an analgesic drug derivative of salicylic acid, which is widely used as a substitute analgesic salicylic acid. Acetylsalicylic acid induced gastric side effects in its use. Research sub-chronic toxicity tests which refers Cooperation Organization for Economic Cooperation and Development (OECD 407.1995) have been conducted to determine the analgesic activity of the compound 2-(3-chloromethyl)benzoyloxy)benzoic acid. It is expected that the compound 2-(3-(chloromethyl)benzoyloxy)benzoic acid has a sub-chronic toxicity lower than acetylsalicylic acid. The parameters observed gastric, kidney and liver organs in female Wistar rats. Experimental group divided by five groups: positive control and its satellites (acetylsalicylic acid 9 g/20gBW), negative control group (PGA 1%), the test group of 2-(3-chloromethyl)benzoyloxy)benzoic acid and its satellites (9; 18; 27 mg/200 gBW) administered orally for a period of 28 days. Satellite groups were left for 14 days after treatment to watched if there was a repair organ after the drug was stopped. This study showed that the compound 2-(3-(chloromethyl)benzoyloxy)benzoic acid with a dose of 9 mg/ 200 gBW and 18 mg/200 gBW did not give a significant influence on gastric, kidney and liver while with a dose of 27 mg/200 gBW did not give a significant effect only on gastric in female wistar rats when compared with acetylsalicylic acid.

Keywords : 2-(3-chloromethyl)benzoyloxy)benzoic acid, female wistar rats (*Rattus novergicus*), gastric, kidney, liver.

KATA PENGANTAR

Terimakasih dan syukur saya ucapkan kepada Tuhan Ida Sang Hyang Widhi Wasa karena atas rahmat dan lindungan-Nya, sehingga skripsi dengan judul “Pengaruh Senyawa Asam 2-(3-(klorometil)benzoioksi)benzoat Pada Lambung, Ginjal dan Hepar Tikus Wistar Betina Sebagai Pelengkap Uji Toksisitas Subkronis” sebagai persyaratan untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala dapat terselesaikan tepat pada waktunya.

Keberhasilan dalam penyelesaian skripsi ini tidak terlepas dari dukungan, bantuan serta doa dari banyak pihak. Oleh karena itu disampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Chaterina Caroline, S.Si., M.si., Apt selaku pembimbing I dan Yudy Tjahjono, B.Sc., M.Sc., Biol selaku pembimbing II yang telah meluangkan waktu, pikiran dan tenaganya untuk membimbing, mengarahkan dan memotivasi penulis dalam penyelesaian skripsi ini.
2. Dr. Iwan Syahrial Hamid., M.Si., drh. selaku penguji I dan Dra. Siti Surdijati, MS., Apt selaku penguji II yang telah memberikan nasehat, kritik dan saran untuk menyempurnakan penyusunan skripsi ini.
3. Drs. Kuncoro Foe, G.Dip.Sc., Ph.D. selaku Rektor Universitas Katolik Widya Mandala.
4. Sumi Wijaya, S.Si., PhD., Apt. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala dan penasehat akademik.
5. Dr. Lanny Hartanti, S.Si., M.Si selaku Ketua Program Studi S1 Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala.

6. Lisa Soegianto, S.Si., M.Sc., Apt selaku dosen Penasihat Akademik yang sudah memberikan semangat dan masukan selama penyusunan skripsi ini.
7. Seluruh Bapak dan Ibu dosen Fakultas Farmasi yang sudah memberikan banyak sekali ilmu pengetahuan.
8. Kepala Laboratorium Penelitian, Laboratorium Kimia Organik, Laboratorium Hewan, Laboratorium Diagnostik Klinik, Laboratorium Botani Farmasi yang telah memberikan izin menggunakan fasilitas untuk melakukan penelitian.
9. Para petugas laboratorium, yaitu Bapak Dwi, Bapak Heri, Bapak Rendy, Bapak Anang, Bapak Ari yang telah membantu dalam memfasilitasi alat-alat selama proses penelitian.
10. Ayah (Alm. I Made Arwita) dan Ibu (Kornelia Minung) yang telah memberikan dukungan dan masukannya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
11. Teman-teman proyek sintesis farmakologi (Albertus Kristian Siswanto, Friantana Rayadi David, Ni Made Riadika, Fania Tulasi, Leoni Angela) yang telah bersama-sama untuk meluangkan tenaga, waktu, dan pikiran dalam menyelesaikan proyek ini hingga selesai.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa skripsi ini masih jauh dari sempurna karena keterbatasan pengalaman, waktu, tenaga dan pengetahuan penulis.

Surabaya, November 2017

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK.....	i
<i>ABSTRACT</i>	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	3
1.3. Tujuan Penelitian	4
1.4. Hipotesa Penelitian	5
1.5. Manfaat Penelitian	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1. Tinjauan tentang Asam Asetilsalisilat	6
2.2. Tinjauan tentang Senyawa Asam 2-(3-(klorometil)benzoioksi)benzoat.....	7
2.3. Tinjauan tentang Uji Toksisitas Subkronis	9
2.3.1. Tinjauan tentang Nekrosis	10
2.4. Tinjauan tentang Organ Terkait Uji Toksisitas	11
2.4.1. Tinjauan tentang Lambung	11
1. Anatomi Lambung	11
2. Fisiologi Lambung	13

3. Histologi Lambung	13
4. Patologi Lambung Berkaitan dengan Asam Asetilsalisilat ..	16
2.4.2. Tinjauan tentang Ginjal.....	16
1. Anatomi Ginjal.....	17
2. Fisiologi Ginjal	18
3. Histologi Ginjal.....	18
4. Patologi Ginjal Berkaitan dengan Asam Asetilsalisilat	20
2.4.3. Tinjauan tentang Hepar	20
1. Anatomi Hepar	21
2. Fisiologi Hepar.....	23
3. Histologi Hepar	23
4. Patologi Hepar Berkaitan dengan Asam Asetilsalisilat	25
BAB 3 METODE PENELITIAN.....	27
3.1. Tinjauan tentang Hewan Coba.....	27
3.2. Tinjauan tentang Preparat Histopatologi.....	29
3.3. Bahan dan Alat Penelitian.....	31
3.3.1. Bahan Penelitian.....	31
3.3.2. Alat Penelitian	32
3.4. Pelaksanaan Penelitian.....	32
3.4.1. Sintesis senyawa asam 2-(3-(klorometil)benzoiloksi)benzoat	32

1. Prosedur sintesis senyawa asam 2-(3-(klorometil)benzoiloksi)benzoat	32
2. Rekristalisasi senyawa asam 2-(3-(klorometil)benzoiloksi)benzoat	33
3.4.2. Uji Kemurnian Senyawa	33
1. Uji Organoleptis.....	33
2. Uji Kromatografi Lapis Tipis.....	34
3. Uji Senyawa dengan Titik Leleh.....	34
4. Uji Senyawa dengan IR.....	35
3.4.3. Prosedur Uji Toksisitas Subkronis	35
1. Pembuatan Suspensi PGA 1%	35
2. Pemilihan Dosis Pemberian Terhadap Hewan Coba.....	35
3. Metode Pemberian Dosis Senyawa Uji dan Senyawa Pembanding.....	37
4. Persiapan Hewan Coba	37
5. Uji Toksisitas Subkronis	39
3.5. Pengamatan Organ Uji.....	40
3.5.1. Pengamatan Makroskopis Organ Lambung	40
3.5.2. Pengamatan Mikroskopis Organ Lambung	41
3.5.3. Pengamatan Mikroskopis Organ Ginjal	43
3.5.4. Pengamatan Mikroskopis Organ Hepar.....	44
3.6. Variabel Penelitian.....	45
3.7. Analisis Statistik	45

	Halaman
3.8. Hipotesis Statistik	45
3.8.1. Hipotesis Nol (H_0)	45
3.8.2. Hipotesis Alternatif (H_a)	46
BAB 4 HASIL PERCOBAAN DAN PEMBAHASAN.....	57
4.1. Hasil Uji Kemurnian Senyawa	57
4.1.1. Pemeriksaan Organoleptis	57
4.1.2. KLT (Kromatografi Lapis Tipis).....	57
4.1.3. Uji Titik Leleh	58
4.1.4. Analisis Senyawa dengan Spektrofotometri Inframerah.....	59
4.2. Hasil Pengamatan Uji Toksisitas Subkronis	61
4.2.1. Pengamatan Makroskopis Lambung Tikus	61
4.2.2. Pembahasan Makroskopis Lambung Tikus	65
4.2.3. Pengamatan Mikroskopis Lambung Tikus	66
4.2.4. Pembahasan Mikroskopis Lambung Tikus.....	71
4.2.5. Pengamatan Mikroskopis Ginjal Tikus	73
4.2.6. Pembahasan Mikroskopis Ginjal Tikus	79
4.2.7. Pengamatan Mikroskopis Hepar Tikus.....	81
4.2.8. Pembahasan Mikroskopis Hepar Tikus	86
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN.....	89
5.1. Kesimpulan	98
5.2. Saran	89
DAFTAR PUSTAKA.....	90

LAMPIRAN 99

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
3.1. Komposisi Pakan BR-2.....	29
3.2. Bahan Penelitian	31
3.3. Alat Penelitian	32
3.4. Formula Suspensi Senyawa Uji dan Pembanding.....	36
3.5. Skor Keparahan Tukak Terhadap Makroskopis Lambung	41
3.6. Skor Perubahan Gambaran Histopatologi Lambung.....	42
3.7. Skor Perubahan Gambaran Histopatologi Ginjal.....	43
3.8. Skor Perubahan Gambaran Histopatologi Hepar	44
3.9. Hasil Perhitungan Indeks Tukak Lambung.....	47
3.10. Hasil Pengamatan Jumlah Sel Nekrosis Lambung.....	48
3.11. Hasil Pengamatan Jumlah Sel Nekrosis Ginjal.....	51
3.12. Hasil Pengamatan Jumlah Sel Nekrosis Hepar	54
4.1. Hasil Pemeriksaan Organoleptis Asam 2-(3-(klorometil)benzoioksi)benzoat	57
4.2. Hasil Harga R_f Senyawa Asam 2-(3-(klorometil)benzoioksi)benzoat.....	58
4.3. Pemeriksaan Titik Leleh Senyawa Asam 2-(3-(klorometil)benzoioksi)benzoat	58
4.4. Serapan Infra Merah Senyawa Asam 2-(3-(klorometil)benzoioksi)benzoat	60
4.5. Tabel Uji Statistik <i>Kruskal-Wallis</i> Nekrosis Sel Organ Lambung.....	68
4.6. Tabel Uji Statistik <i>Kruskal-Wallis</i> Nekrosis Sel Organ Ginjal.....	77
4.7. Tabel Uji Statistik <i>Kruskal-Wallis</i> Nekrosis Sel Organ Hepar	84

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1. Struktur molekul asam asetilsalisilat	6
2.2. Struktur Senyawa asam 2-(3-(klorometil)benzoiloksi)benzoat.....	7
2.3. Anatomi Lambung Manusia	12
2.4. Mikroskopik Lambung Manusia	15
2.5. Mikroskopik Lambung Tikus Nekrosis	15
2.6. Anatomi Ginjal Manusia.....	17
2.7. Mikroskopik Ginjal Manusia	19
2.8. Mikroskopik Ginjal Tikus Nekrosis.....	19
2.9. Anatomi Hepar Manusia	21
2.10. Mikroskopik Hepar Manusia	25
2.11. Mikroskopik Hepar Tikus Nekrosis.....	25
3.1. Kerangka Konsep Kerja.....	30
3.2. Skema Kerja Uji Toksisitas Pada Hewan Percobaan.....	39
3.3. Makroskopis Organ Lambung Tikus	41
3.4. Histopatologi Organ Lambung Tikus	42
3.5. Histopatologi Organ Ginjal Tikus.....	43
3.6. Histopatologi Organ Hepar Tikus	44
4.1. Hasil spektrum IR senyawa asam 2-(3-(klorometil)benzoiloksi)benzoat	59
4.2. Pengamatan Makroskopis Organ Lambung Tikus	62
4.3. Indeks Perhitungan Tukak Lambung	63
4.4. Pengamatan Mikroskopis Organ Lambung Tikus.....	67
4.5. Indeks Perhitungan Sel Nekrosis Lambung Tikus	69
4.6. Pengamatan Mikroskopis Organ Ginjal Tikus.....	74
4.7. Indeks Perhitungan Sel Nekrosis Ginjal Tikus	77

	Halaman
4.8. Pengamatan Mikroskopis Organ Hepar Tikus	82
4.9. Indeks Perhitungan Sel Nekrosis Hepar Tikus.....	84

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Sertifikat Hewan Percobaan.....	99
2. Hasil Perhitungan dan Statistik Pengamatan Makroskopis Organ Lambung	100
3. Hasil Perhitungan dan Statistik Pengamatan Mikroskopis Organ Lambung	103
4. Hasil Perhitungan dan Statistik Pengamatan Mikroskopis Organ Ginjal.	107
5. Hasil Perhitungan dan Statistik Pengamatan Mikroskopis Organ Hepar.	111