

**PENGARUH SENYAWA ASAM 2-(4-
(KLOROMETIL)BENZOILOKSI)BENZOAT TERHADAP
AKTIVITAS DAN INDEKS ORGAN TIKUS WISTAR BETINA
SEBAGAI PELENGKAP UJI TOKSISITAS SUBKRONIS**



LUCKY LARAS P.

2443014125

**PROGRAM STUDI S1
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA
2018**

**PENGARUH SENYAWA ASAM 2-(4-
(KLOROMETIL)BENZOILOKSI)BENZOAT TERHADAP
AKTIVITAS DAN INDEKS ORGAN TIKUS WISTAR BETINA
SEBAGAI PELENGKAP UJI TOKSISITAS SUBKRONIS**

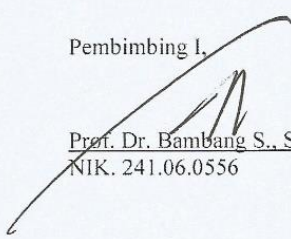
SKRIPSI

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

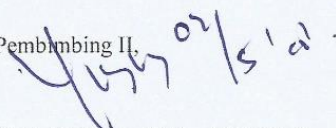
**OLEH:
LUCKY LARAS P.
2443014125**

Telah disetujui pada tanggal 09 April 2018 dan dinyatakan LULUS


Pembimbing I,


Prof. Dr. Bambang S., SU., Apt.
NIK. 241.06.0556

Pembimbing II,


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

Mengetahui,
Ketua Penguji


Dra. Siti Surnadjati, MS., Apt.
NIK. 241.12.0734

**LEMBAR PERSETUJUAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya, dengan judul: **Pengaruh Senyawa Asam 2-(4-(Klorometil)Benzoiloksi)Benzoat Terhadap Aktivitas dan Indeks Organ 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 dengan Undang-Undang Hak Cipta.

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

Surabaya, 09 April 2018



Lucky Laras P.
2443014125

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

Surabaya, 09 April 2018



Lucky Laras P.
2443014125

ABSTRAK

PENGARUH SENYAWA ASAM 2-(4-(KLOROMETIL)BENZOILOKSI)BENZOAT TERHADAP AKTIVITAS DAN INDEKS ORGAN TIKUS WISTAR BETINA SEBAGAI PELENGKAP UJI TOKSISITAS SUBKRONIS

LUCKY LARAS P.
2443014125

Asam asetilsalisilat (ASA) adalah senyawa turunan dari asam salisilat, yang dikenal sebagai Obat Anti-Inflamasi Non Steroid (OAINS). ASA menghambat aktivitas cyclooxygenases (COX) secara non-selektif. Meskipun kemampuannya untuk mengurangi respon inflamasi, pemberian ASA terus menerus menyebabkan efek samping pada lambung, ginjal, dan tromboemboli setelah diberikan pada pasien dengan gangguan kardiovaskular. Tesis penelitian ini berfokus pada pelaksanaan tes toksisitas subkronis yang dirujuk oleh *Organization for Economic Cooperation and Development* (OECD 407, 2008) khususnya pada aktivitas perilaku dan indeks berat organ tikus wistar betina yang diobati dengan senyawa baru yang berasal dari asam salisilat yang disebut 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat. Senyawa ini menurut hasil kami sebelumnya memiliki aktivitas analgesik yang lebih tinggi dan tingkat toksisitas yang lebih rendah daripada ASA. Kami membagi susunan percobaan kami ke dalam dua kelompok besar: Satu kelompok disebut sebagai kelompok 'uji' terdiri dari kontrol negatif (PGA 3%), senyawa uji 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat (9 mg/200 gBB; 18 mg/200 gBB; 27 mg/200 gBB), dan kontrol positif (ASA, 9 mg/200 gBB). Kelompok lain sebagai kelompok 'satelit' terdiri dari senyawa uji 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat (9 mg/200 gBB; 18 mg/200 gBB; 27 mg/200 gBB), dan kontrol positif (ASA, 9 mg/200 gBB). Sebelum observasi dan diseksi organ, setiap senyawa dalam kelompok diberikan secara oral dalam jangka waktu 28 hari, kecuali kelompok satelit dibiarkan selama 14 hari setelah perawatan untuk mengamati apakah ada pemulihan organ. Dalam penelitian ini, tidak ada perubahan perilaku pada setiap kelompok terutama 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat. Hasil kami menunjukkan peningkatan yang signifikan pada indeks berat ginjal pada kelompok kontrol satelit dengan dosis 9 mg/200 gBB, 18 mg/200 gBB, 27 mg/200 gBB dan 9 mg/200 gBB asam asetilsalisilat dalam tikus wistar betina. Penelitian lebih lanjut seperti pemeriksaan histopatologi diperlukan untuk temuan ini.

Kata Kunci: asam 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat, toksisitas subkronik, uji aktivitas, indeks organ, asam asetilsalisilat.

ABSTRACT

EFFECT OF 2-(4-(CHLOROMETHYL)BENZOYLOXY)BENZOIC ACID ON THE ACTIVITY AND ORGAN INDEX OF FEMALE WISTAR RATS AS A SUPPLEMENTARY SUBCHRONIC TOXICITY TEST

**LUCKY LARAS P.
2443014125**

Acetylsalicylic acid (ASA) is a compound derived from salicylic acid, which is well known as a Non Steroidal Anti-Inflammatory Drug (NSAID). ASA inhibits cyclooxygenases (COX) activity in non-selective manners. Despite its ability to reduce inflammatory response, continuous ASA administration is infamous with its side effect on gastric, kidneys, and causes thromboemboli after administered in some patient with cardiovascular disorder. This research thesis focused on implementation of the subchronic toxicity test referred by Organization for Economic Corporation and Development (OECD 407, 2008) particularly on behavioural activity and organ weight indexes of female wistar rats treated with a new compound derived from salicylic acid called 2-(4-(chloromethyl)benzoyloxy)benzoic acid. This compound is according to our previous results has higher analgesic activity and lower toxicity grade than ASA. We divided our experimental setups into two major groups: One group referred as 'test' group consist of negative control (PGA 3%), test compound 2-(4-chloromethyl)benzoyloxy)benzoic acid (9 mg/200 gBW; 18 mg/200 gBW; 27 mg/200 gBW), and positive control (ASA, 9 mg/200 gBW). Another group referred as 'satellite' groups consist of test compound 2-(4-chloromethyl)benzoyloxy)benzoic acid (9 mg/200 gBW; 18 mg/200 gBW; 27 mg/200 gBW), and positive control (ASA, 9 mg/200 gBW). Before observation and organ dissection, every compounds in designated groups was administered orally for a period of 28 days, except satellite groups were left for 14 days after treatment to observe if there was an organ recovery. In this study, we observe no behavioural activity change on each group, particularly 2-(4-chloromethyl)benzoyloxy)benzoic acid. Our results shows a significant increase on the kidney weight-indexes in satellite control group with a dose of 9 mg/200 gBW, 18 mg/200 gBW, 27 mg/200 gBW and 9 mg/200 gBW acetylsalicylic acid in female wistar rats. Further experiment such as histopathological examination is needed to confirm this finding.

Keywords: 2-(4-(chloromethyl)benzoyloxy)benzoic acid, sub-chronic toxicity, the activity test, organ index, acetylsalicylic acid.

KATA PENGANTAR

Puji syukur dipanjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberikan rahmat dan karunia-Nya, sehingga skripsi dengan judul **“Pengaruh Senyawa Asam 2-(4-(klorometil)benzoioksi)benzoat terhadap Aktivitas dan Indeks Organ Tikus Wistar Betina sebagai Pelengkap Uji Toksisitas Subkronis”** ini dapat terselesaikan. Penyusunan skripsi ini diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

Penulis mengucapkan terima kasih kepada pihak-pihak yang telah membantu selama proses pembuatan naskah skripsi ini:

1. Prof. Dr. Bambang Soekardjo, SU., Apt selaku Pembimbing I dan Yudy Tjahjono, B.Sc., M.Sc.Biol. selaku Pembimbing II atas kesabaran untuk meluangkan waktu dan tenaga serta memberikan bimbingan sampai terselesaikannya skripsi ini.
2. Dra. Siti Surdijati, MS., Apt dan dr. Endang Retnowati, MS., Sp.PK (K) selaku Tim Penguji Skripsi yang telah memberikan saran dan masukan berharga guna penyempurnaan skripsi ini.
3. Drs. Kuncoro Foe, G.Dip.Sc., Ph.D., Apt selaku Rektor Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
4. Sumi Wijaya, S.Si., Ph.D., Apt selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
5. Dr. F. V. Lanny Hartanti M.Si. selaku Ketua Prodi S1 Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
6. Kepala Laboratorium Biomedik Ivonne Soeliono, S.Farm., M.Farm-Klin., Apt dan Kepala Laboratorium Penelitian Catherina Caroline, S.Si., M.Si., Apt.

7. Seluruh Dosen pengajar serta Staf Tata Usaha Fakultas Farmasi atas ilmu pengetahuan, keahlian dan pengalaman yang telah dibagi.
8. Orang Tua tercinta Ayah dan Mama serta Kakak, yang selalu memberikan doa tiada henti sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.
9. Yeremia Steven yang selalu setia menemani dan memberikan motivasi dalam menyelesaikan penelitian dari awal hingga penyusunan naskah skripsi ini.
10. Rekan seperjuangan Uji Toksisitas Windy dan Rama yang telah berjuang bersama dari awal sampai akhir penelitian ini. Para Pejuang Sukses dan Turunan ASA yang bersedia membantu sehingga penelitian ini terselesaikan dengan baik.
11. GOTIT ku tersayang: Rista, Mega, Secun, Titta, Hanis, Fitri, Kak Cin dan Yuyung yang telah banyak memberikan doa, dukungan dan motivasi dari PPK hingga terakhir masa perkuliahan ini.
12. Teman bermain dan berpetualang Yeremia, Marsha, Aline, Kina, Desta, Yochan, Charlos, Steven dan teman-teman UKM 3 lainnya dalam memberikan doa dan semangat.
13. Teman-teman angkatan 2014 yang tidak bisa disebutkan satu per satu sukses ke depannya buat kalian semua.

Menyadari sepenuhnya bahwa skripsi oleh penulis ini masih jauh dari sempurna. Skripsi ini dipersembahkan untuk almamater tercinta Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

Surabaya, 09 April 2018

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK.....	i
<i>ABSTRACT</i>	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	v
DAFTAR GAMBAR.....	vii
DAFTAR TABEL	viii
DAFTAR GRAFIK	ix
DAFTAR LAMPIRAN	x
DAFTAR SINGKATAN	xi
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Hipotesis Penelitian.....	4
1.5 Manfaat Penelitian	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Asam 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat	6
2.2 Uji Kemurnian Hasil Sintesis Asam 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat	10
2.3 Uji Toksisitas Subkronis	11
2.4 Tentang Hewan Uji	12
2.5 Uji Aktivitas pada Hewan Uji	13
2.6 Indeks Organ pada Hewan Uji	14
BAB 3 METODE PENELITIAN	16

	Halaman
3.1 Bahan, Alat dan Hewan Coba Penelitian	16
3.2 Pelaksanaan Penelitian	21
3.3 Analisis Statistik.....	34
3.4 Hipotesis Statistik.....	34
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN	35
4.1 Hasil Uji Kemurnian Sintesis Asam 2-(4- (klorometil)benzoiloksi)benzoat	35
4.2 Hasil Pengamatan Uji Toksisitas Subkronis.....	38
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN	52
5.1 Kesimpulan	52
5.2 Saran.....	52
DAFTAR PUSTAKA.....	53
LAMPIRAN	61

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Struktur Asam 2-(4-(klorometil)benzoioksi)benzoat	8
3.1 Skema Sintesis Senyawa Asam 2-(4-(klorometil)benzoioksi)benzoat	32
3.2 Skema Alur Penelitian Uji Toksisitas Subkronis.....	33
4.1 Pengamatan Kromatografi Lapis Tipis (KLT).....	36

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
3.1 Bahan Penelitian yang Digunakan.....	16
3.2 Alat Penelitian yang Digunakan	17
3.3. Data Biologi Tikus Putih	20
3.4 Komposisi pakan BR-2.....	21
3.5 Formula Suspensi Senyawa Uji dan Pembanding	24
4.1 Hasil Pemeriksaan Organoleptis Asam 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat.....	35
4.2 Hasil KLT Asam 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat	36
4.3 Hasil Uji Rentang Titik Leleh Senyawa Asam 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat.....	37

DAFTAR GRAFIK

Grafik	Halaman
4.1 Grafik Indeks Organ Ginjal Tikus Wistar Betina	47
4.2 Grafik Indeks Organ Paru Tikus Wistar Betina.....	48
4.3. Grafik Indeks Organ Hati Tikus Wistar Betina	49
4.4 Grafik Indeks Organ Limpa Tikus Wistar Betina.....	49
4.5 Grafik Indeks Organ Ovarium Tikus Wistar Betina	50
4.6 Grafik Indeks Organ Lambung Tikus Wistar Betina	51
4.7 Grafik Indeks Organ Jantung Tikus Wistar Betina.....	51

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
A. Sertifikat Hewan Percobaan	61
B. Uji Aktivitas Tikus Wistar Betina	62
C. Berat Organ Tikus Wistar Betina	72
D. Hasil Statistik Indeks Organ Tikus Wistar Betina	76
E. Grafik Makan dan Minum Tikus Wistar Betina	86

DAFTAR SINGKATAN

AAS	= Asam Asetilsalisilat
COX	= Cyclooxygenase
ED ₅₀	= Effective Dose ₅₀
FT-IR	= Fourier Transform InfraRed
Gscore	= Glide score
IC ₅₀	= Inhibition Concentration ₅₀
IR	= InfraRed
KLT	= Kromatografi Lapis Tipis
LD ₅₀	= Lethal Dose ₅₀
LOAEL	= Lowest Observed Adverse Effect Level
NOAEL	= No Observed Adverse Effect Level
NSAIDs	= Non Steroid Antiinflammatory Drugs
OECD	= Organization for Economic Cooperation and Development
OTC	= Over The Counter
PGA	= Pulvis Gummi Arabicum
PGHS	= Prostaglandin Endoperoxide Synthase
PGH2	= Prostaglandin H2
PGI ₂	= Prostaglandin I ₂ atau Prostrasiklin
Rf	= Retardation factor
SSP	= Sistem Saraf Pusat
USA	= United State of America