

**PENGARUH SENYAWA ASAM 2-(4-
(KLOROMETIL)BENZOILOKSI)BENZOAT PADA
PROFIL HEMATOLOGI DAN BIOKIMIA DARAH
TIKUS WISTAR BETINA SEBAGAI PELENGKAP UJI
TOKSISITAS SUBKRONIS**



RAMADHONA DWI HARDIANTO

2443015106

**PROGRAM STUDI S1
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA
2019**

PENGARUH SENYAWA ASAM 2-(4-
(KLOROMETIL)BENZOILOKSI)BENZOAT PADA PROFIL
HEMATOLOGI DAN BIOKIMIA DARAH 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

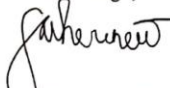
OLEH :

RAMADHONA DWI HARDIANTO

2443015106

Telah disetujui pada tanggal 17 Oktober 2019 dan dinyatakan LULUS

Pembimbing I,



C. 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



Dra. Siti Surtijati, MS., Apt.

NIK. 241.14.0807

**LEMBAR PERSETUJUAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Demikian perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya, dengan judul : **Pengaruh Senyawa Asam 2-(4-(klorometil)benzoioksi)benzoat Pada Profil Hematologi dan Biokimia Darah 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, 28 Oktober 2019



Ramadhona Dwi Hardianto

2443015106

LEMBAR PERNYATAAN KARYA ILMIAH NON PLAGIAT

- 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, 28 Oktober 2019



Ramadhona Dwi Hardianto

2443015106

ABSTRAK

PENGARUH SENYAWA ASAM 2-(4-(KLOROMETIL)BENZOILOKSI)BENZOAT PADA PROFIL HEMATOLOGI DAN BIOKIMIA DARAH TIKUS WISTAR BETINA SEBAGAI PELENGKAP UJI TOKSISITAS SUBKRONIS

RAMADHONA DWI HARDIANTO

2443015106

Asam Asetilsalisilat (AAS) merupakan golongan Obat Anti-Inflamasi Non Steroid (OAINS) memiliki mekanisme kerja menghambat aktivitas siklooksigenase (COX) secara non-selektif. Meskipun kemampuannya untuk mengurangi nyeri dan inflamasi terbukti efektif, penggunaan secara terus menerus memiliki efek samping serius pada sistem saluran cerna terutama lambung. Penelitian ini bertujuan sebagai dasar mengembangkan asam 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat sebagai obat baru pengganti senyawa turunan salisilat yang memiliki aktifitas analgesik dan anti-inflamasi, dengan fokus uji toksisitas subkronis berdasarkan metode *Organization For Economic Cooperation and Development 407* (OECD 407, 2008) khususnya parameter hematologi dan biokimia darah. Menggunakan hewan coba tikus galur wistar betina yang dibagi menjadi 3 kelompok yaitu kontrol negatif, kontrol positif dan kelompok uji. Kelompok kontrol negatif hanya diberikan PGA 3 %, kelompok kontrol positif diberikan AAS dengan dosis 9 mg/200 gBB dan kelompok uji diberikan senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat yang terbagi dalam 3 kelompok dosis yaitu dengan dosis 9 mg/200 gBB, 18 mg/200 gBB, dan 27 mg/200 gBB. Kelompok kontrol positif dan kelompok uji dibagi lagi menjadi 2 kelompok kecil, yaitu kelompok uji dan satelit, setiap kelompok terdiri dari 6 ekor tikus (n=6). Senyawa diberikan selama 28 hari, sedangkan pada kelompok satelit tikus dibiarkan tidak terpapar oleh senyawa uji selama 14 hari bertujuan untuk melihat proses penyembuhan kembali dari pengaruh toksik atau kemungkinan terjadinya efek toksik tertunda. Didapatkan hasil senyawa uji memberikan pengaruh pada parameter MCV kelompok satelit dosis 27mg/200gBB, parameter MCHC kelompok satelit dosis 18 mg/200gBB dan 27 mg/200gBB serta parameter kreatinin kelompok satelit dosis 18 mg/200gBB dan 27 mg/200gBB.

Kata kunci : Asam asetilsalisilat, asam 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat, uji toksisitas subkronis, hematologi, biokimia darah.

ABSTRACT

EFFECT OF 2-(4-(CHLOROMETHYL)BENZOYLOXY)BENZOIC ACID COMPOUND ON THE HEMATOLOGY AND BLOOD BIOCHEMISTRY PROFILE OF FEMALE WISTAR RATS AS A SUPPLEMENTARY SUBCHRONIC TOXICITY TEST

RAMADHONA DWI HARDIANTO
2443015106

Acetylsalicylic acid (ASA) is a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) group that has a non-selective action against cyclooxygenase (COX) activity. Despite its ability to reduce pain and inflammation proven effective, continuous use has serious side effects on the gastrointestinal especially the stomach. This research aims as a basis for developing 2-(4-(chloromethyl)benzoyloxy)benzoic acid as a new drug substitute for salicylate-derived compounds which has analgesic and anti-inflammatory activity, focusing on subchronic toxicity testing based on the Organization For Economic Corporation and Development 407 method (OECD 407, 2008) especially on hematology and blood biochemistry parameters. Using experimental animals female rats wistar strain which is divided into 3 groups: negative control, positive control and test group. The negative control group was only given a 3% PGA, the positive control group was given ASA at a dose of 9 mg/200gBB and and the test group was given 2-(4-(chloromethyl)benzoyloxy)benzoic acid which was divided into 3 dosage groups 9 mg/200 gBB, 18 mg/200gBB, and 27 mg /200gBB. The positive control group and the test group were divided into 2 small groups, the test group and satellite, each group consisting of 6 rats (n=6). The compound was administered for 28 days continuously, whereas in the satellite group the rats were left unexposed by the test compound for 14 days to see the recovery process from toxic effects or the possibility of delayed toxic effects. The results of the test compound give effect to the MCV parameters of the satellite group dose 27mg/200gBB, MCHC parameters of the satellite group dose 18 mg/200gBB and 27mg/200gBB and the creatinine parameters of the satellite group dose 18 mg/200gBB and 27 mg/200gBB.

Keywords : Acetylsalicylic acid, 2-(4-(chloromethyl)benzoyloxy)benzoic acid, subchronic toxicity test, hematology, blood biochemistry.

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberikan rahmat dan karunianya, sehingga skripsi dengan judul **“Pengaruh Senyawa Asam 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat Pada Profil Hematologi Dan Biokimia Darah Tikus Wistar Betina Sebagai Pelengkap Uji Toksisitas Subkronis”** dapat terselesaikan. Penyusunan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi persyaratan untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

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

1. C. Caroline, S.Si., M.Si., 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. Hendy Wijaya, M.Biomed. 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. Senny Yesery Esar, S.Si., M.Si., Apt. Selaku Penasehat Akademik yang telah meluangkan waktunya untuk memberikan bimbingan selama masa perkuliahan.
7. Kepala Laboratorium Biomedik Elisabeth Kasih, S.Farm., M.Farm-Klin., Apt dan Kepala Laboratorium Penelitian C. Caroline, S.Si., M.Si., Apt.
8. Seluruh Dosen pengajar serta Staf Tata Usaha Fakultas Farmasi atas ilmu pengetahuan, keahlian dan pengalaman yang telah dibagi.
9. Orang Tua tercinta serta kakak dan adik, yang selalu memberikan doa tiada henti dan semangat sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.
10. Rekan seperjuangan Uji Toksisitas Subkronis Kak Laras dan Windy yang telah berjuang bersama dari awal sampai akhir penelitian ini.
11. Grup “Para Pejuang Sukses” dan “Turunan ASA” yang bersedia membantu sehingga penelitian ini terselesaikan dengan baik.
12. Grup “Pengagum Rahasia” yang telah banyak memberikan doa, dukungan dan motivasi dari PPK hingga terakhir masa perkuliahan ini.
13. MANOB Squad yang telah memberikan dukungan, doa, motivasi serta hiburan selama ini.
14. GC Squad yang selalu mengingatkan untuk menyelesaikan skripsi ini.
15. Teman-teman angkatan 2015 yang tidak bisa disebutkan satu per satu sukses ke depannya untuk kalian semua.

Dengan keterbatasan pengalaman, pengetahuan maupun pustaka yang ditinjau, penulis menyadari kekurangan dalam penulisan naskah Skripsi ini. Akhir kata penulis sangat mengharapkan kritik dan saran agar naskah skripsi ini dapat disempurnakan.

Surabaya, September 2019

Penulis

DAFTAR ISI

| | Halaman |
|---|----------------|
| ABSTRAK | i |
| ABSTRACT | ii |
| KATA PENGANTAR..... | iii |
| DAFTAR ISI | vi |
| DAFTAR TABEL..... | ix |
| DAFTAR GAMBAR | xi |
| DAFTAR LAMPIRAN | xii |
| DAFTAR SINGKATAN | xiii |
| BAB I : 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..... | 4 |
| BAB II : TINJAUAN PUSTAKA..... | 5 |
| 2.1 Asam Asetilsalisilat (AAS)..... | 5 |
| 2.2 Asam 2-(4-(klorometil)benzoioksi)benzoat | 6 |
| 2.3 Uji Toksisitas Subkronis..... | 8 |
| 2.4 Tinjauan Tentang Parameter Hematologi dan Biokimia Darah..... | 9 |
| 2.4.1 Parameter Hematologi..... | 11 |
| 2.4.2 Parameter Biokimia Darah | 18 |
| 2.5 Tinjauan Tentang Asam Asetilsalisilat dan Turunannya Terhadap Profil Hematologi dan Biokimia Darah | 20 |
| BAB III : METODE PENELITIAN..... | 25 |
| 3.1 Bahan, Alat dan Hewan Coba Penelitian | 25 |
| 3.1.1 Bahan | 25 |

| | Halaman |
|--|--|
| 3.1.2 | Alat Penelitian 26 |
| 3.1.3 | Hewan Uji 27 |
| 3.1.4 | Kondisi Ruang Hewan Uji 28 |
| 3.1.5 | Pakan dan Minum Hewan Uji 29 |
| 3.2 | Pelaksanaan Penelitian..... 30 |
| 3.2.1 | Uji Kemurnian Senyawa 30 |
| 3.2.2 | Prosedur Uji Toksisitas Subkronis..... 31 |
| 3.2.3 | Skema Rancangan Penelitian..... 36 |
| 3.3 | Pengamatan Uji 38 |
| 3.3.1 | Metode Pengamatan Uji Hematologi dan Biokimia Darah 38 |
| 3.4 | Variabel Penelitian 38 |
| 3.5 | Analisis Statistik..... 39 |
| 3.6 | Hipotesis Statistik..... 39 |
| 3.6.1 | Hipotesis Nol..... 39 |
| 3.6.2 | Hipotesis Alternatif..... 39 |
| BAB IV : HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN 40 | |
| 4.1 | Hasil Uji Kemurnian Sintesis Asam 2-(4-((klorometil)benzoioksi)benzoat..... 40 |
| 4.1.1 | Pemeriksaan Organoleptis..... 40 |
| 4.1.2 | Profil Kromatografi Lapis Tipis 40 |
| 4.1.3 | Uji Rentang Titik Leleh 42 |
| 4.2 | Hasil Pengamatan Uji Toksisitas Subkronis..... 43 |
| 4.2.1 | Hasil Uji Hematologi 43 |
| 4.2.2 | Hasil Uji Biokimia Darah..... 52 |
| 4.3 | Pembahasan 54 |
| 4.3.1 | Pembahasan Hasil Parameter Hematologi..... 54 |
| 4.3.2 | Pembahasan Hasil Biokimia Darah..... 61 |

| | Halaman |
|---|----------------|
| 4.4 Perbandingan Hasil Antara Tikus Jantan dan Betina | 63 |
| BAB V : KESIMPULAN DAN SARAN | 65 |
| 5.1 Kesimpulan | 65 |
| 5.2 Saran..... | 65 |
| DAFTAR PUSTAKA..... | 66 |
| LAMPIRAN | 76 |

DAFTAR TABEL

| | Halaman |
|-----------|--|
| Tabel 2.1 | Parameter Hematologi dan Biokimia Darah Besaerta Nilai Normal Tikus Betina Umur 8-16 Minggu 10 |
| Tabel 2.2 | Rata-rata Hasil Pemeriksaan Hematologi pada Mencit Jantan 21 |
| Tabel 2.3 | Rata-rata Hasil Pemeriksaan Hematologi pada Mencit Betina 22 |
| Tabel 2.4 | Nilai Normal Parameter Hematologi dan Biokimia Darah Pada Tikus Jantan Galur Wistar yang Digunakan Dalam Penelitian Woda..... 23 |
| Tabel 2.5 | Pemeriksaan Hematologi dan Biokimia Darah Pada Tikus Jantan Galur Wistar 24 |
| Tabel 3.1 | Bahan Penelitian yang digunakan..... 25 |
| Tabel 3.2 | Alat penelitian yang digunakan 26 |
| Tabel 3.3 | Data Biologi Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i>)..... 29 |
| Tabel 3.4 | Komposisi Pakan BR-2..... 30 |
| Tabel 3.5 | Formula Suspensi Senyawa Uji dan Pembanding..... 33 |
| Tabel 3.6 | Pengamatan Analisis Profil Hematologi dan Biokimia Darah pada Uji Toksisitas Subkronis 38 |
| Tabel 4.1 | Hasil Pemeriksaan Organoleptis Asam 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat)..... 40 |
| Tabel 4.2 | Hasil KLT Asam 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat 41 |
| Tabel 4.3 | Hasil Uji Rentang Titik Leleh Senyawa Asam 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat..... 42 |
| Tabel 4.4 | Hasil Pemeriksaan Sel Darah Putih 43 |
| Tabel 4.5 | Hasil Pemeriksaan Sel Darah Merah..... 44 |
| Tabel 4.6 | Hasil Pemeriksaan Hemoglobin 45 |
| Tabel 4.7 | Hasil Pemeriksaan Hematokrit 48 |
| Tabel 4.8 | Hasil Pemeriksaan Trombosit 47 |

Halaman

| | | |
|------------|---|----|
| Tabel 4.9 | Hasil Pemeriksaan MCV..... | 48 |
| Tabel 4.10 | Hasil Pemeriksaan MCH..... | 49 |
| Tabel 4.11 | Hasil Pemeriksaan MCHC | 50 |
| Tabel 4.12 | Hasil Pemeriksaan MPV | 51 |
| Tabel 4.13 | Hasil Pemeriksaan Kreatinin | 52 |
| Tabel 4.14 | Hasil Pemeriksaan SGPT | 53 |
| Tabel 4.15 | Perbandingan hasil antara tikus jantan dan betina | 62 |

DAFTAR GAMBAR

| | Halaman |
|--|----------------|
| Gambar 2.1 Struktur molekul Asam Asetilsalisilat..... | 5 |
| Gambar 2.2 Struktur molekul Asam 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat | 7 |
| Gambar 2.3 Profil Hematologi AAS..... | 21 |
| Gambar 3.1 Skema Sintesis Asam 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat..... | 36 |
| Gambar 3.2 Skema Kerja Uji Toksisitas Pada Hewan Percobaan | 37 |
| Gambar 4.1 Pengamatan Kromatografi Lapis Tipis (KLT), menggunakan 3 fase gerak pada sinar UV 254 nm | 42 |
| Gambar 4.2 Hasil Pemeriksaan Parameter Sel Darah Putih | 43 |
| Gambar 4.3 Hasil Pemeriksaan Parameter Sel Darah Merah | 44 |
| Gambar 4.4 Hasil Pemeriksaan Hemoglobin..... | 45 |
| Gambar 4.5 Hasil Pemeriksaan Hematokrit | 46 |
| Gambar 4.6 Hasil Pemeriksaan Trombosist | 47 |
| Gambar 4.7 Hasil Pemeriksaan MCV..... | 48 |
| Gambar 4.8 Hasil Pemeriksaan MCH..... | 49 |
| Gambar 4.9 Hasil Pemeriksaan MCHC | 50 |
| Gambar 4.10 Hasil Pemeriksaan MPV | 51 |
| Gambar 4.11 Hasil Pemeriksaan Kreatinin | 52 |
| Gambar 4.12 Hasil Pemeriksaan SGPT | 53 |

DAFTAR LAMPIRAN

| | Halaman |
|---|----------------|
| Lampiran A. Sertifikat Tikus | 76 |
| Lampiran B. Hasil Pengamatan Hematologi Toksisitas Subkronis | 77 |
| Lampiran C. Hasil Pengamatan Biokimia Darah Toksisitas Subkronis... | 80 |
| Lampiran D. Hasil statistik | |
| Parameter Hematologi dan Biokimia Darah | 82 |

DAFTAR SINGKATAN

| | |
|-------|---|
| AAS | = Asam Asetil Salisilat |
| COX | = <i>Cyclooxygenase</i> |
| ED | = <i>Effective Dose</i> |
| EDTA | = <i>Ethylenediaminetetraacetic Acid</i> |
| Hb | = Hemoglobin |
| KLT | = Kromatografi Lapis Tipis |
| LD | = <i>Lethal Dose</i> |
| MCH | = <i>Mean Corpuscular Hemoglobin</i> |
| MCHC | = <i>Mean Corpuscular Hemoglobin Conctrate</i> |
| MCV | = <i>Mean Corpuscular Volume</i> |
| MPV | = <i>Mean Platelet Volume</i> |
| OAINS | = Obat Anti Inflamasi Non Steroid |
| OECD | = <i>Organization for Economic Cooperatin and Development</i> |
| PG | = Prostaglandin |
| Rf | = <i>Retardation Factor</i> |
| SDM | = Sel Darah Merah |
| SDP | = Sel Darah Putih |
| SGOT | = <i>Serum Glutamic Oxoloacetic Transaminase</i> |
| SGPT | = <i>Serum Glutamic Pyruvate Transaminase</i> |