

**PENGARUH SENYAWA ASAM 2-(3-  
(KLOROMETIL)BENZOILOKSI)BENZOAT  
TERHADAP DERAJAT INFLAMASI PARU-PARU DAN  
HATI PADA TIKUS WISTAR JANTAN YANG  
DIINDUKSI LIPOPOLISAKARIDA**



**HELEN KRISTIANA BUDI AGUNG**

**2443016070**

**PROGRAM STUDI S1**

**FAKULTAS FARMASI**

**UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA**

**2020**

**PENGARUH SENYAWA ASAM 2-(3-  
(KLOROMETIL)BENZOILOKSI)BENZOAT  
TERHADAP DERAJAT INFLAMASI PARU-PARU DAN  
HATI PADA TIKUS WISTAR JANTAN YANG  
DIINDUKSI LIPOPOLISAKARIDA**

**SKRIPSI**

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

**OLEH:**

**HELEN KRISTIANA BUDI AGUNG**

**2443016070**

Telah disetujui pada tanggal 16 Maret 2020 dan dinyatakan LULUS

Pembimbing I,



Handi Suyono, dr., M.Ked.  
NIK. 152.11.0676

Pembimbing II,



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

Mengetahui,  
Ketua Penguji



Steven, dr., M.Ked., Trop.  
NIK. 152.11.0692

## 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 terhadap Derajat Inflamasi Paru-Paru dan Hati pada Tikus Wistar Jantan yang Diinduksi Lipopolisakarida** 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, 22 Februari 2020



Helen Kristiana Budi Agung

2443016070

## 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, 22 Februari 2020



Helen Kristiana Budi Agung  
2443016070

## ABSTRAK

### **PENGARUH SENYAWA ASAM 2-(3-(KLOROMETIL)BENZOILOKSI)BENZOAT TERHADAP DERAJAT INFLAMASI PARU-PARU DAN HATI PADA TIKUS WISTAR JANTAN YANG DIINDUKSI LIPOPOLISAKARIDA**

**HELEN KRISTIANA BUDI AGUNG  
2443016070**

Asam asetilsalisilat merupakan salah satu obat anti-inflamasi non steroid (AINS). Namun terapi menggunakan asam asetilsalisilat dapat menyebabkan tukak lambung. Penelitian terdahulu membuktikan bahwa efek samping senyawa baru turunan asam salisilat yaitu asam 2-(3-(klorometil)benzoioksi)benzoat dalam menyebabkan tukak lambung lebih ringan dibandingkan asam asetilsalisilat. Oleh karena itu, tujuan dari penelitian ini untuk menguji asam 2-(3-(klorometil)benzoioksi)benzoat sebagai anti-inflamasi dengan pengamatan histologi paru-paru dan hati. Pengujian efektivitas anti-inflamasi menggunakan tikus Wistar jantan yang diinduksi lipopolisakarida (LPS) 0,5 mg/kg. Senyawa asam 2-(3-(klorometil)benzoioksi)benzoat diberikan 2 kali yaitu jam pertama dan keenam setelah pemberian LPS. Setelah 24 jam pemberian LPS, organ paru-paru dan hati diisolasi kemudian dibuat preparat histologi dengan pewarnaan hematoksilin dan eosin. Pemeriksaan preparat menggunakan metode penilaian derajat inflamasi. Pada paru-paru tidak terjadi penurunan ( $P>0,05$ ) derajat inflamasi apabila dibandingkan dengan kelompok yang diberi LPS saja. Pada hati juga tidak terdapat penurunan ( $P>0,05$ ) derajat inflamasi apabila dibandingkan dengan kelompok LPS. kesimpulan yang didapatkan senyawa asam 2-(3-(klorometil)benzoioksi)benzoat tidak efektif sebagai anti-inflamasi.

**Kata Kunci:** Asam 2-(3-(klorometil)benzoioksi)benzoat, Anti-inflamasi, Lipopolisakarida, Asam asetilsalisilat, *Cyclooxygenase* (COX)

## **ABSTRACT**

### **EFFECT OF 2-(3-(CHLOROMETHYL)BENZOYLOXY)BENZOIC ACID COMPOUND ON THE DEGREE OF INFLAMMATION OF LUNG AND LIVER OF LIPOPOLYSACCHARIDES-INDUCED MALE WISTAR RATS**

**HELEN KRISTIANA BUDI AGUNG  
2443016070**

Acetylsalicylic acid is a class of non-steroidal anti-inflammatory medicinal compounds. However, therapies involving acetylsalicylic acid have the undesired side effects of gastroenteritis. Prior investigations towards one of the derivatives of acetylsalicylic acid, namely 2-(3-(chloromethyl)benzoyloxy)benzoic acid, have proven reduced gastroenteritis side effects compared to acetylsalicylic acid. Therefore, this research aims to investigate 2-(3-(chloromethyl)benzoyloxy)benzoic acid as an anti-inflammatory agent by observing the histology of the lung and liver functions. The effectiveness of this compound as an anti-inflammatory agent was tested using male *Wistar* rat that have been induced with 0.5 mg/kg lipopolysaccharides (LPS). The target compound 2-(3-(chloromethyl)benzoyloxy)benzoic acid was administered twice: at the first hour and at the sixth hour after LPS was administered. After 24 hours of LPS administration, the lungs and the liver were removed; histological samples were prepared by hematoxylin and eosin staining. The samples were examined by evaluating the degree of inflammation parameter. Consequently, no significant decrease ( $P > 0.05$ ) was observed in the lung sample compared with the exclusively LPS-induced population. However, the liver samples showed a decrease ( $P > 0.05$ ) in the degree of inflammation in comparison with the LPS-induced population. In summary, 2-(3-(chloromethyl)benzoyloxy)benzoic acid showed a less effective response as an anti-inflammatory agent.

**Keywords:** 2-(3-(chloromethyl)benzoyloxy)benzoic acid, Acetylsalicylic acid, Lipopolysaccharide, Anti-inflammatory, *Cyclooxygenase* (COX)

## KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yesus Kristus yang telah memberikan rahmat dan karunianya, sehingga skripsi dengan judul **Pengaruh Senyawa Asam 2-(3-(klorometil)benzoioksi)benzoat terhadap Derajat Inflamasi Paru-Paru dan Hati pada Tikus Wistar Jantan yang Diinduksi Lipopolisakarida** dapat terselesaikan. Penyusunan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi persyaratan untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Widya Mandala Surabaya. Penulis menyadari bahwa selesainya skripsi ini tidak terlepas dari doa, dukungan, motivasi, serta bantuan dari banyak pihak. Pada kesempatan ini, penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Tuhan Yesus Kristus atas berkat dan rahmatNya yang selalu menyertai penulis dari awal hingga akhir studi sarjana farmasi.
2. Drs. Kuncoro Foe, G.Dip. Sc., Ph.D., Apt., selaku rektor yang telah menyediakan sarana dan prasarana sehingga peneliti dapat melakukan penelitian dengan baik di Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
3. Sumi Wijaya, S.Si., Ph.D., Apt. selaku dekan Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
4. Dr. F.V. Lanny Hartanti, S.Si., M.Si. selaku kaprodi S1 Fakultas Farmasi yang telah meluangkan waktu dan tenaga untuk membantu penulis menyempurnakan skripsi ini.
5. dr. Handi Suyono, M.Ked., selaku dosen pembimbing pertama dan Yudy Tjahjono, B.Sc., M.Sc., Biol., selaku dosen pembimbing dua yang telah meluangkan waktu, tenaga, dan

pikirannya untuk membimbing sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.

6. dr. Steven, M.Ked., trop., selaku dosen penguji pertama dan dr. Hendy Wijaya M.Biomed., selaku dosen penguji kedua yang telah memberikan kritik dan saran untuk perbaikan penelitian ini sehingga berjalan dengan baik.
7. Catherine Caroline, M.Si., Apt., selaku dosen penasihat akademik yang telah memberikan masukan, dukungan, dan bantuan selama proses studi sarjana farmasi terutama selama proses skripsi sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
8. Seluruh dosen dan pimpinan Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah senantiasa sabar dalam membagikan ilmu dan mendidik penulis selama menempuh studi S1.
9. Kepala Laboratorium dan laboran Laboratorium Penelitian, Laboratorium Biomedik, dan Laboratorium Hewan yang telah mengizinkan penulis untuk mengerjakan penelitian hingga akhir.
10. Kedua orang tua penulis yang telah senantiasa mendoakan dan mendukung selama proses penulisan skripsi sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
11. Teman-teman dari *Keluarga Ayah Bunda, The Beautiful Girls*, dan *CG Pro M G8* yang telah memberikan doa, dukungan, bantuan serta motivasi selama studi dan penelitian hingga penulisan naskah skripsi.



12. Sahabat dan teman-teman penulis yang namanya tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah mendukung penulis selama studi.

Dengan keterbatasan pengetahuan dan pengalaman, penulis menyadari masih banyak kekurangan dalam menyusun skripsi ini. Penulis berharap skripsi ini dapat dikembangkan demi kemajuan ilmu pengetahuan dan berguna bagi masyarakat.

Surabaya, 23 Februari 2020

Penulis

## DAFTAR ISI

	<b>Halaman</b>
ABSTRAK .....	i
<i>ABSTRACT</i> .....	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR TABEL.....	ix
DAFTAR GAMBAR .....	x
DAFTAR LAMPIRAN .....	xi
BAB I : PENDAHULUAN .....	1
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Hipotesis Penelitian.....	4
1.5 Manfaat Penelitian.....	4
BAB II : TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Asam Asetilsalisilat.....	5
2.2 Asam 2-(3-(Klorometil)Benzoiloksi)Benzoat.....	6
2.3 Inflamasi .....	7
2.3.1 Biosintesis dari Prostaglandin .....	8
2.3.2 Lipopolisakarida (LPS) .....	8
2.3.3 Aktivasi Neutrofil .....	9
2.4 Patofisiologi Inflamasi pada Paru-Paru yang Diinduksi oleh LPS .....	10
2.4.1 Anatomi dan Fisiologi Paru-Paru Normal pada Tikus .....	10
2.4.2 Mekanisme Kerusakan Organ Paru-Paru yang Diinduksi LPS....	13
2.5 Patofisiologi Inflamasi pada Hati Tikus yang Diinduksi LPS .....	15

	<b>Halaman</b>
2.5.1 Anatomi dan Fisiologi Hati Normal .....	15
2.5.2 Mekanisme Kerusakan Organ Hati yang Diinduksi LPS .....	16
2.6 Peran Aspirin Sebagai Anti-Inflamasi.....	18
<b>BAB III : METODE PENELITIAN .....</b>	<b>19</b>
3.1 Jenis Penelitian.....	19
3.2 Bahan dan Alat Penelitian.....	19
3.2.1 Bahan Penelitian.....	19
3.2.2 Alat Penelitian .....	20
3.2.3 Hewan Coba .....	20
3.3 Tahapan Penelitian .....	21
3.3.1 Sintesis Senyawa Asam 2-(3-(klorometil)benzoiloksi)benzoat)..	21
3.3.2 Uji Kemurnian Senyawa Asam 2-(3-(klorometil)benzoiloksi)benzoat .....	22
3.3.3 Perlakuan pada Hewan Uji .....	23
3.4 Rancangan Penelitian .....	24
3.4.1 Skema Konsep Penelitian.....	24
3.5 Prosedur Uji Histopatologi pada Hewan Coba .....	25
3.5.1 Pembuatan Sediaan.....	25
3.5.2 Induksi Inflamasi pada Tikus dengan LPS .....	26
3.5.3 Pemilihan Dosis Senyawa Uji Pemberian terhadap Hewan .....	26
3.5.4 Pengambilan Organ dan Pembuatan Preparat .....	27
3.5.5 Pengamatan Preparat Paru-Paru dan Hati.....	27
3.6 Variabel Penelitian .....	28
3.7 Analisis Statistik.....	29
3.8 Hipotesa Statistik.....	29
3.8.1 Hipotesa nol.....	29

	<b>Halaman</b>
3.8.2 Hipotesa alternatif.....	29
<b>BAB IV : HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>31</b>
4.1 Identifikasi Senyawa Asam 2-(3-(Klorometil)Benzoiloksi)Benzoat ....	31
4.1.1 Uji Titik Leleh .....	31
4.1.2 Uji Kromatografi Lapis Tipis .....	32
4.2 Hasil Uji Asam 2-(3-(Klorometil)Benzoiloksi)Benzoat Sebagai Anti-Inflamasi .....	33
4.2.1 Derajat Inflamasi pada Paru-Paru Tikus.....	34
4.2.2 Derajat Inflamasi pada Hati Tikus.....	35
4.3 Pembahasan .....	35
<b>BAB V : KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>40</b>
5.1 Kesimpulan.....	40
5.2 Saran.....	40
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>41</b>
<b>LAMPIRAN .....</b>	<b>47</b>

## DAFTAR TABEL

	<b>Halaman</b>
Tabel 3.1 Bahan Penelitian yang Digunakan .....	19
Tabel 3.2 Alat Penelitian yang Digunakan.....	20
Tabel 3.3 Daftar Dosis pada Perlakuan Hewan Coba .....	23
Tabel 3.4 Skor Inflamasi pada Paru-Paru.....	27
Tabel 3.5 Skor Inflamasi pada Hati.....	28
Tabel 3.6 Variabel Penelitian .....	28
Tabel 4.1 Hasil Pemeriksaan Uji Titik Leleh Asam 2-(3-(klorometil)benzoiloksi)benzoat .....	31
Tabel 4.2 Harga Rf Senyawa Asam 2-(3-(Klorometil)Benzoiloksi)Benzoat.....	32

## DAFTAR GAMBAR

	<b>Halaman</b>
Gambar 2.1 Struktur asam asetilsalisilat (AAS) .....	5
Gambar 2.2 Struktur asam 2-(3-(klorometil)benzoioksi)benzoat .....	6
Gambar 2.3 Aktivasi neutrofil.....	10
Gambar 2.4 Anatomi paru-paru tikus.....	11
Gambar 2.5 I: sel tipe I; II: sel tipe II; E : eritrosit pada alveolar paru-paru tikus dengan pewarnaan MSB ( <i>Martius Scarlet Blue</i> ) .....	12
Gambar 2.6 Alveolar Makrofag (AM) paru-paru dengan pewarnaan MSB ( <i>Martius Scarlet Blue</i> ) .....	13
Gambar 2.7 Mekanisme kerusakan organ paru-paru.....	14
Gambar 2.8 Histologi paru-paru dari tikus dengan pewarnaan <i>Masson's trichrome staining</i> .....	15
Gambar 2.9 Hati pada tikus .....	16
Gambar 2.10 Histologi pada hati normal .....	16
Gambar 2.11 Mekanisme kerusakan organ hati .....	17
Gambar 2.12 Histologi hati pada tikus dengan pewarnaan H&E.....	18
Gambar 3.1 Skema konsep penelitian .....	24
Gambar 4.1 Hasil KLT dengan fase gerak <i>n</i> -heksana:etanol (A), etil asetat:etanol (B), dan kloroform:etanol (C).....	33
Gambar 4.2 Hasil derajat inflamasi paru-paru tikus.....	34
Gambar 4.3 Hasil derajat inflamasi hati tikus .....	35

## DAFTAR LAMPIRAN

	<b>Halaman</b>
Lampiran 1. Sertifikat Hewan Coba.....	47
Lampiran 2. Sertifikat Analisis Lipopolisakarida .....	48
Lampiran 3. Konversi Dosis Manusia ke Tikus.....	49
Lampiran 4. Penilaian Derajat Inflamasi Paru-Paru .....	50
Lampiran 5. Penilaian Derajat Inflamasi .....	52
Lampiran 6. Hasil Penilaian Derajat Inflamasi pada Paru-Paru Tikus .....	54
Lampiran 7. Hasil Penilaian Derajat Inflamasi pada Hati Tikus .....	58
Lampiran 8. Uji Normalitas Data Derajat Inflamasi Paru-Paru Tikus.....	62
Lampiran 9. Uji Normalitas Data Derajat Inflamasi Hati Tikus .....	63
Lampiran 10 Uji Statistik Data Derajat Inflamasi Paru-Paru Tikus .....	64
Lampiran 11. Uji Statistik Data Derajat Inflamasi Hati Tikus .....	65
Lampiran 12. Rumus Retardation Factor (Rf) .....	66
Lampiran 13. Sertifikat Etik.....	67