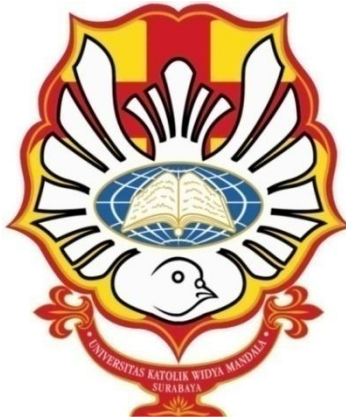


**UJI TOKSISITAS SUBKRONIS ASAM
2-(3-KLOROBENZOILOKSI)BENZOAT PADA LAMBUNG, HATI
DAN GINJAL MENCIT (*Mus musculus*)**



**YOHANES DE BRITO NADUN
2443010192**

**PROGRAM STUDI S1
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA
2015**

**LEMBAR PERSETUJUAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya, dengan judul : **Uji Toksisitas Subkronis Asam 2-(3-klorobenzoiloksi)Benzoat pada Lambung, Hati dan Ginjal Mencit (*Mus musculus*)** untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu *Digital Library* Perpustakaan 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, Januari 2015



Yohanes De Brito Nadun
2443010192

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.



**UJI TOKSISITAS SUBKRONIS ASAM
2-(3-KLOROBENZOILOKSI) BENZOAT PADA LAMBUNG, HATI
DAN GINJAL MENCIT (*Mus musculus*)**

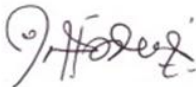
SKRIPSI

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

OLEH :
YOHANES DE BRITO NADUN
2443010192

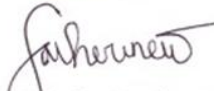
Telah disetujui pada tanggal 6 Januari 2015 dan dinyatakan LULUS

Pembimbing I,



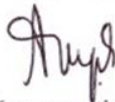
Wahyu Dewi Tamayanti, M.Sc. Apt
NIK. 241.04.0574

Pembimbing II,



Catherine Caroline, M.Si., Apt
NIK. 241.00.0444

Mengetahui
Ketua Penguji,



(Angelica Kresnamurti, M.Farm., Apt)
NIK. 241.00.0441

**UJI TOKSISITAS SUBKRONIS ASAM
2-(3-KLOROBENZOILOKSI)BENZOAT PADA LAMBUNG, HATI
DAN GINJAL MENCIT (*Mus musculus*)**

**YOHANES DE BRITO NADUN
2443010192**

ABSTRAK

Asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat merupakan senyawa hasil sintesis dari asam salisilat dan (3-klorobenzoil)klorida melalui reaksi *Schotten-Boumann*. Hasil penelitian terdahulu terhadap uji toksisitas akut didapat harga LD₅₀ sebesar 1750 mg/ gBB dan harga LD₅₀ oral asam asetilsalisilat sebesar 250 mg/ gBB. Tujuan penelitian mengetahui pemberian senyawa uji secara berulang selama 28 hari dengan peroral dapat mengurangi kerusakan makroskopis organ lambung, nekrosis hati dan ginjal mencit (*Mus musculus*) jika dibandingkan dengan asam asetilsalisilat. Metode penelitian yaitu senyawa uji asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat di bagi dalam tiga kelompok dosis yaitu 1,3 mg/20 gBB, 2,6 g/20 gBB dan 3,9 mg/20 gBB dengan setiap dosis menggunakan 8 ekor mencit untuk perlakuan dan 8 ekor mencit sebagai satelit. Jumlah mencit yang digunakan pada kelompok K(+) 1,3 mg/20 gBB sama dengan pada senyawa uji, sedangkan pada kelompok K(-) PGA 3% hanya menggunakan 8 ekor mencit sebagai perlakuan. Selama 28 hari kelompok perlakuan diberikan senyawa uji dan hari ke-29 dilakukan pembedahan sedangkan kelompok satelit dibiarkan hidup selama 14 hari dan dilakukan pembedahan untuk mengamati efek obat dan efek perbaikan pada organ lambung, hati dan ginjal mencit. Hasil penelitian pada organ lambung kelompok K(+), P1, P2 dan P3 terjadi kerusakan lambung dengan ditandai timbulnya bintik-bintik merah pada mukosa lambung. Analisis *One Way Anova* diperoleh F hitung (9,040; sig. 0,000) pada hati dan F hitung (3,917; sig. 0,008) pada ginjal dengan F tabel (2,51; sig. 0,05). Jadi dapat disimpulkan pemberian senyawa uji asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat secara berulang selama 28 hari dengan peroral meningkatkan kerusakan makroskopis organ lambung dan nekrosis organ hati dan ginjal mencit (*Mus musculus*) jika dibandingkan dengan asam asetilsalisilat.

Kata Kunci: Asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat, asam asetilsalisilat, lambung, hati, ginjal

**SUBCHRONIC TOXICITY TEST OF
2-(3-CHLOROBENZOYLOXY)BENZOIC ACID IN STOMACH,
LIVER AND KIDNEYS OF MICE (*Mus musculus*)**

**YOHANES DE BRITO NADUN
2443010192**

ABSTRACT

2-(3-chlorobenzoyloxy)benzoic acid is a compound synthesized from salicylic acid and (3-chlorobenzoyl) chloride by reaction *Schotten-Boumann*. Results from previous studies of acute toxicity test LD₅₀ value obtained at 1750 mg/ gBW and acetylsalicylic acid oral LD₅₀ value of 250 mg/ gBW. This study aimed to repeat administration of the test compound for 28 days with peroral can reduce organ macroscopic gastric damage, necrosis of the liver and kidneys of mice (*Mus musculus*) when compared with acetylsalicylic acid. The research method is a test compound 2-(3-chlorobenzoyloxy)benzoic were divided into three groups, namely dose of 1.3 mg/20 gBW, 2.6 g/20 gBW and 3.9 mg/20 gBW with each dose using the 8 tails mice to treatment and 8 mice as a satellite. The number of mice used in group K (+) 1.3 mg/20 gBW together with the test compound, whereas in group K (-) PGA 3% only using 8 mice as treatment. During the 28-day treatment group was given the test compound and the 29th day of surgery while the satellite group kept alive for 14 days and underwent surgery to observe the effects of drugs and the effects of improvements in the stomach organs, liver and kidneys of mice. The results of the study on gastric organs group K (+), P1, P2 and P3 damage marked the onset of the stomach with red spots on the gastric mucosa. One Way ANOVA analysis obtained F count (9,040; sig. 0,000) in the liver and F count (3,917; sig. 0,008) in the kidneys with F table (2,51; sig. 0,05). So it can be concluded administration of the test compound 2-(3-chlorobenzoyloxy)benzoic repeatedly for 28 days with peroral increase organ macroscopic gastric damage and necrosis of liver and kidneys of mice (*Mus musculus*) when compared with acetylsalicylic acid.

Keywords: 2-(3-chlorobenzoyloxy)benzoic acid, acetylsalicylic acid, stomach, liver, kidney

KATA PENGANTAR

Puji syukur dipanjatkan kepada Tuhan Yesus Kristus karena kasih karunia Nya, skripsi ini dapat terselesaikan. Skripsi yang berjudul "Uji Toksisitas Subkronis Asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat pada Lambung, Hati dan Ginjal Mencit (*Mus musculus*)" ini diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi di Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

Penyusunan skripsi ini terselesaikan berkat bantuan dan kerjasama dari banyak pihak, baik dari dalam maupun luar universitas. Oleh karena itu, disampaikan banyak terima kasih kepada pihak-pihak yang telah membantu :

1. Tuhan Yesus Kristus yang telah menyertai saya dari awal hingga terselesaikannya naskah skripsi ini dengan baik.
2. Drs. Kuncoro Foe, Ph.D., G.Dip.Sc., Apt. selaku Rektor Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya, atas sarana dan prasarana serta kesempatan yang diberikan untuk menempuh pendidikan di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
3. Martha Ervina, M.Si., Apt. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala yang telah memberikan fasilitas dan bantuan dalam penyusunan skripsi ini.
4. Wahyu Dewi Tamayanti, M.Sc., Apt. Selaku pembimbing I dan Catherine Caroline, M.Si., Apt. Selaku pembimbing II yang telah banyak memberikan saran dan nasehat serta meluangkan waktu, tenaga, pikiran dan kesabaran dalam membimbing, mengarahkan serta memberikan petunjuk dan motivasi yang sangat berharga dari awal hingga akhir penyusunan skripsi ini.

5. Tim dosen penguji: Angelica Kresnamurti, M.Farm., Apt dan Dr. Iwan Sahrial Hamid, M.Si., drh yang telah banyak memberikan masukan dan saran serta bimbingan dalam menyusun naskah skripsi.
6. Kepala Laboratorium Botani Farmasi, laboratorium Biomedik dan Hewan Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala yang telah memberikan bantuan dalam hal peminjaman peralatan dan tempat untuk melaksanakan penelitian akhir ini.
7. Dr. Ratna Megawati, SKG., MFT yang juga telah membantu dalam memberikan masukan, pemikiran dan saran dalam penyusunan naskah skripsi.
8. Seluruh Dosen Pengajar Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah mendidik saya selama menuntut ilmu Strata-1.
9. Seluruh staf Tata Usaha Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala yang telah banyak membantu dan bekerjasama dalam proses penelitian ini.
10. Laboratorium Patologi Anatomi Gedung *Diagnostic Center* RSU Dr. Soetomo Surabaya yang telah memberikan bantuan dan fasilitas dalam penyusunan skripsi ini.
11. Bapa Piet, Mama Meri, kakak Sely, adik Frid, Nandri, Nandro dan seluruh keluarga besar tercinta yang telah mendoakan dan memberikan dukungan moril maupun materil serta semangat selama kuliah hingga dapat menyelesaikan skripsi ini.
12. Teman-teman seperjuangan saya Wuland, Feldi, Nancy, Novita, Dewi, yang memberikan dukungan dalam membantu proses penyusunan skripsi ini.

13. Sahabat-sahabat saya Arya, Yulianto, Tan Wee Chang, Tan Wee Yung, sdri. Merlin More, Elis Nurak, Frid Bani, Ansy, Oland, Sofyan, Irna Deme, Estin Tatut, kakak Adeo dan Ifan, yang telah menjadi tempat curhat dan memberikan semangat, motivasi dan bantuan dalam proses penyusunan skripsi ini.
14. Seluruh teman-teman angkatan '10 yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, terima kasih atas kebersamaan, dukungan dan semangatnya selama penyusunan skripsi ini dan dalam menuntut ilmu Strata-1 di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

Akhir kata, sangat disadari bahwa penulisan skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, segala kritik dan saran yang membangun sangat diharapkan untuk penyempurnaan skripsi ini. Skripsi ini dipersembahkan untuk almamater tercinta Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya, semoga skripsi ini dapat memberikan sumbangan yang bermanfaat bagi masyarakat pada umumnya dan bagi perkembangan ilmu kefarmasian pada khususnya.

Surabaya, Januari 2015

Penulis

DAFTAR ISI

ABSTRAK.....	i
ABSTRACT.....	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR LAMPIRAN.....	viii
DAFTAR TABEL.....	ix
DAFTAR GAMBAR.....	x
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Hipotesa Penelitian.....	5
1.5 Manfaat Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Tinjauan tentang Asam Asetilsalisilat.....	6
2.2 Tinjauan tentang Senyawa Asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat.....	7
2.3 Tinjauan tentang Hewan Coba Mencit.....	8
2.4 Tinjauan tentang Toksisitas.....	9
2.5 Dosis terulang 28 hari Toksisitas Oral (OECD, 1995).....	11
2.6 Tinjauan tentang Organ Uji.....	12
2.6.1 Hati.....	12
2.6.2 Lambung.....	19
2.6.3 Ginjal.....	24

2.7 Statistik Parametrik dan Nonparametrik.....	33
BAB III METODE PENELITIAN.....	35
3.1 Bahan dan Alat Penelitian.....	35
3.2 Hewan Coba.....	35
3.3 Uji Toksisitas Subkronis.....	36
3.4 Variabel Penelitian.....	44
3.5 Analisis Statistik.....	44
3.6 Hipotesis Penelitian.....	44
3.7 Skema Kerja Uji Toksisitas Subkronis.....	46
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	47
4.1 Hasil Penelitian.....	47
4.1.1 Hasil uji toksisitas subkronis mikroskopis Hati.....	47
4.1.2 Pembahasan uji toksisitas subkronis mikroskopis hati.....	52
4.1.3 Hasil uji toksisitas subkronis mikroskopis Ginjal.....	55
4.1.4 Pembahasan uji toksisitas subkronis mikroskopis ginjal.....	61
4.1.5 Hasil dan pembahasan uji toksisitas subkronis makroskopis lambung.....	66
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	69
5.1 Kesimpulan.....	69
5.2 Saran.....	69
DAFTAR PUSTAKA.....	70
LAMPIRAN.....	80

DAFTAR LAMPIRAN

1. Data Hati Mencit Jantan.....	80
2. Data Ginjal Mencit Jantan.....	93
3. Gambar Nekrosis Hati dan Ginjal.....	106
4. Gambar Makroskopis Lambung.....	109
5. Tabel F Uji <i>One-Way ANOVA</i>	114

DAFTAR TABEL

3.1 Formula suspensi senyawa uji dan pembanding.....	37
4.1 Rata-rata jumlah sel hepatosit mencit yang mengalami nekrosis.....	47
4.2 Nilai rata-rata yang berbeda bermakna dari setiap kelompok.....	51
4.3 Rata-rata jumlah tubulus proksimal yang mengalami nekrosis.....	55
4.4 Nilai rata-rata yang berbeda bermakna dari setiap kelompok.....	60

DAFTAR GAMBAR

2.1 Struktur molekul asam asetilsalisilat.....	6
2.2 Struktur molekul asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat.....	8
2.3 Struktur histologi hati mencit.....	16
2.4 Struktur histopatologi hati yang mengalami nekrosis hepatosit.....	19
2.5 Anatomi eksternal dan internal lambung mamalia.....	21
2.6 Lambung mencit normal dan tukak.....	23
2.7 Struktur Korpuskulus Ginjal.....	28
2.8 Histologi ginjal normal mencit.....	30
2.9 Histopatologi ginjal mencit.....	32
4.1 Histopatologi hati mencit yang mengalami nekrosis hepatosit.....	48
4.2 Histopatologi ginjal mencit yang mengalami nekrosis tubulus proksimal.....	56
4.3 Penampang makroskopis organ lambung mencit.....	66