

**EFEK SENYAWA ASAM 2-(3-KLOROBENZOILOKSI)BENZOAT
TERHADAP HEPAR DAN LAMBUNG PADA TIKUS WISTAR
JANTAN SEBAGAI PELENGKAP UJI TOKSISITAS SUBKRONIS**



CHRISTIAN CASEY

2443012255

PROGRAM STUDI S1

FAKULTAS FARMASI

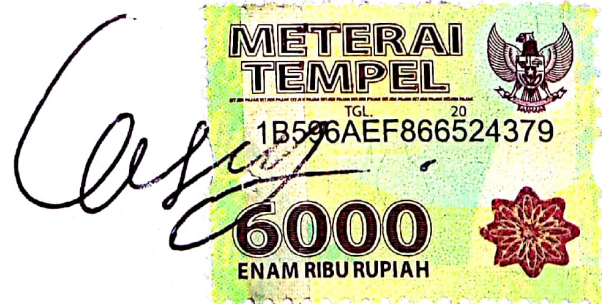
UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA

2017

LEMBAR PERSETUJUAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/ karya ilmiah saya, dengan judul : **Efek Senyawa Asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat Terhadap Hepar dan Lambung Pada Tikus Wistar Jantan Sebagai Pelengkap Uji Toksisitas Subkronis** untuk dipublikasikan atau ditampilkan di Internet atau media lain yaitu Digital Library Perpustakaan Universitas Katolik 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, 20 Juli 2017



Christian Casey

2443012255

LEMBAR PERNYATAAN KARYA ILMIAH NON PLAGIAT

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

Surabaya, 20 Juli 2017



Christian Casey

2443012255

**EFEK SENYAWA ASAM 2-(3-KLOROBENZOILOKSI)BENZOAT
TERHADAP HEPAR DAN LAMBUNG PADA TIKUS WISTAR
JANTAN 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**

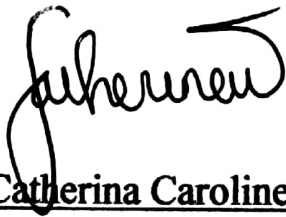
OLEH:

CHRISTIAN CASEY

2443012255

Telah disetujui pada tanggal 20 Juli 2017 dan dinyatakan LULUS

Pembimbing I,



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

Pembimbing II,



Elisabeth Kasih, M. FarmKlin., Apt
NIK. 241.14.0831

**Mengetahui,
Ketua Penguji**



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

KATA PENGANTAR

Puji Syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa atas berkat, rahmat, dan kasih karunia-Nya sehingga skripsi yang berjudul **"EFEK SENYAWA ASAM 2-(3-KLOBENZOILOKSI)BENZOAT TERHADAP HEPAR DAN LAMBUNG PADA TIKUS WISTAR JANTAN SEBAGAI PELENGKAP UJI TOKSISITAS SUBKRONIS "** sebagai salah satu persyaratan untuk memperoleh gelar sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya dapat diselesaikan dengan baik dan lancar.

Keberhasilan dalam menyelesaikan skripsi ini juga tidak lepas dari bantuan, dukungan serta doa dari semua pihak. Oleh karena itu, disampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Tuhan Yang Maha Esa yang telah menyertai saya dari awal hingga terselesaikannya naskah skripsi ini dengan baik.
2. Catherina Caroline, M.Si., Apt., selaku Pembimbing I yang telah meluangkan waktu dan tenaga untuk memberikan bimbingan, pengarahan, nasehat, saran, serta semangat dari awal hingga terselesaikannya skripsi ini.
3. Elisabeth Kasih, S. Farm., M. FarmKlin., Apt selaku Pembimbing II yang telah meluangkan waktu dan tenaga untuk memberikan bimbingan, pengarahan, nasehat, saran, serta semangat dari awal hingga terselesaikannya skripsi ini,
4. Sumi Wijaya., S. Si., Ph. D., Apt. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya atas kesempatan yang diberikan untuk menempuh pendidikan di Fakultas Farmasi Universitas

Katolik Widya Mandala Surabaya, dan selaku Penasehat Akademik yang telah memberikan semangat dan motivasi untuk menyelesaikan skripsi ini.

5. Angelica Kresnamurti, M.Farm., Apt. , Elisabeth Catherine. W., S.Si., M.Si., Dr dan Dra. Siti Surdijati, MS., Apt. selaku tim penguji yang telah memberikan saran dan masukan untuk penyelesaian skripsi ini.
6. Seluruh dosen pengajar Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah membantu, mengajar, dan memberikan ilmu selama studi.
7. Kepala Laboratorium Biomedik, Laboratorium Penelitian, Laboratorium Hewan, Pak Anang (laboran Lab. Biomedik dan Lab. Hewan), Mas Dwi (laboran Lab. Penelitian), Pak Ari (laboran Lab. Botani Farmasi) yang telah memberikan ijin untuk melakukan penelitian di laboratorium serta bantuannya selama pengerjaan penelitian skripsi ini.
8. Papa, Mama, Topher dan seluruh keluarga yang telah mendoakan, memberikan dukungan moril dan materiil, semangat, serta motivasi selama kuliah hingga terselesaikannya skripsi ini.
9. Michelle Olivia yang banyak memberikan semangat, doa, motivasi, nasehat, saran, masukan, mendengarkan keluh kesah, membantu selama proses penelitian, dan dukungan moril maupun materiil selama pelaksanaan penelitian dan penulisan naskah skripsi.
10. Teman- teman angkatan 2012 atas kebersamaan, dukungan, dan semangatnya selama menempuh perkuliahan di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

12. Semua pihak yang telah memberikan bantuan baik secara langsung maupun tidak langsung yang tidak dapat disebutkan satu per satu yang telah membantu dalam menyusun dan menyelesaikan skripsi ini.

Akhir kata, sangat disadari bahwa penulisan skripsi ini masih jauh dari sempurna. 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, dan semoga skripsi ini dapat memberikan sumbangan yang bermanfaat bagi masyarakat pada umumnya dan bagi perkembangan ilmu kefarmasian pada khususnya.

Surabaya, Juli 2017

Penulis

DAFTAR ISI

ABSTRAK	i
ABSTRACT.....	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR LAMPIRAN	ix
BAB I PENDAHULUAN	
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 II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Tinjauan tentang Asam Asetilsalisilat	6
2.2. Tinjauan tentang Asam 2-(3-Klorobenzoiloksi)benzoat	8
2.3. Tinjauan tentang Uji Toksisitas Subkronis	9
2.4. Tinjauan tentang Tikus	12
2.5. Tinjauan tentang Lambung	13
2.5.1. Anatomi Lambung	13
2.5.2 Makroskopis Lambung	14
2.6. Tinjauan tentang Hati	15

2.6.1. Tinjauan tentang Hati	15
2.6.2. Histologi Hati	16
2.7. Tinjauan tentang Analisis Statistik	18

BAB III METODOLOGI PENELITIAN

3.1. Bahan, Alat, dan Hewan Coba.....	20
3.1.1. Bahan Penelitian	20
3.1.2. Alat Penelitian	20
3.1.3. Hewan Coba	20
3.2. Uji Kemurnian Senyawa	21
3.3. Uji Toksisitas Subkronis	22
3.3.1. Pembuatan Suspensi PGA 3%	22
3.3.2. Pemilihan Dosis Pemberian terhadap Hewan Coba.....	22
3.3.3. Metode Pemberian Dosis Senyawa Uji dan Senyawa Pembanding	23
3.3.4. Perlakuan terhadap Hewan Coba.....	24
3.3.5. Uji Toksisitas Subkronis Senyawa Asam 2-(3- Klorobenzoiloksi)benzoat.....	25
3.4. Variabel Penelitian.....	25
3.4.1. Variabel Bebas.....	25
3.4.2. Variabel Tergantung	25
3.4.3. Variabel Terkendali	25
3.5. Analisis Statistik	26

3.6. Hipotesis Statistik	26
3.6.1. <i>Hipotesis Nol (H_0)</i>	26
3.6.2. <i>Hipotesis Alternatif (H_A)</i>	27
3.6. Skema Kerja Uji Toksisitas Subkronis	28
 BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	
4.1. Hasil Pemeriksaan Organoleptis	29
4.2. Hasil Uji Kemurnian Senyawa	29
4.2.1. Uji Titik Leleh	29
4.2.3. Uji Senyawa dengan IR.....	32
4.3. Hasil Penelitian Organ Hepar	33
4.3.1. Hasil Uji Toksisitas Subkronis Mikroskopis Organ Hati.....	33
4.4. Hasil Penelitian Makroskopik Organ Lambung.....	39
 BAB V KESIMPULAN	
5.1. Kesimpulan.....	43
5.2. Saran	43
 DAFTAR PUSTAKA	44
LAMPIRAN	49

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran

Halaman

A <i>PRINT OUT</i> ANALISIS SPSS DATA NEKROSIS	49
B PERHITUNGAN DATA NEKROSIS	64
C DATA PERHITUNGAN INDEKS TUKAK.....	69
D PENGAMATAN MAKROSKOPIS LAMBUNG	72

DAFTAR TABEL

Tabel

Halaman

2.1. Skoring Keparaharan Tukak	14
3.1. Formula Suspensi Senyawa Uji dan Pembanding.....	23
4.1. Hasil Pemeriksaan Organoleptis Senyawa Asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat	29
4.2. Hasil Uji Titik Leleh Senyawa Asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat	30
4.3. Harga <i>R_f</i> senyawa asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat.....	31
4.4. Karakteristik Spektrum Inframerah Asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat	33
4.5. Hasil Uji HSD 5% secara SPSS.....	62
4.6. Nilai rata-rata nekrosis yang berbeda bermakna dari setiap kelompok.....	63
4.7. Rata- rata Jumlah Sel Hepatosit Tikus yang Mengalami Nekrosis pada Kelompok Kontrol Negatif (PGA 3%).....	64
4.8. Rata- rata Jumlah Sel Hepatosit Tikus yang Mengalami Nekrosis pada Kelompok Kontrol Positif (Asam asetilsalisilat 9 mg/200kgBB)	64
4.9. Rata- rata Jumlah Sel Hepatosit Tikus yang Mengalami Nekrosis pada Kelompok Kontrol Positif Satelit	65

4.10.Rata- rata Jumlah Sel Hepatosit Tikus yang Mengalami Nekrosis pada Kelompok Asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat Dosis 9 mg/200kgBB	65
4.11.Rata- rata Jumlah Sel Hepatosit Tikus yang Mengalami Nekrosis pada Kelompok Satelit Asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat Dosis 9 mg/200kgBB	66
4.12.Rata- rata Jumlah Sel Hepatosit Tikus yang Mengalami Nekrosis pada Kelompok Asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat Dosis 18 mg/200kgBB	66
4.13.Rata- rata Jumlah Sel Hepatosit Tikus yang Mengalami Nekrosis pada Kelompok Satelit Asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat Dosis 18 mg/200kgBB	67
4.14.Rata- rata Jumlah Sel Hepatosit Tikus yang Mengalami Nekrosis pada Kelompok Asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat Dosis 27 mg/200kgBB	67
4.15.Rata- rata Jumlah Sel Hepatosit Tikus yang Mengalami Nekrosis pada Kelompok Satelit Asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat Dosis 27 mg/200kgBB	68

ABSTRAK

EFEK SENYAWA ASAM 2-(3-KLOROBENZOILOKSI)BENZOAT TERHADAP HEPAR DAN LAMBUNG PADA TIKUS WISTAR JANTAN SEBAGAI PELENGKAP UJI TOKSISITAS SUBKRONIS

CHRISTIAN CASEY
2443012255

Asetosal atau asam asetilsalisilat merupakan obat golongan OAINS (*Antiinflamsi Non-Steroid*), yang biasanya dimanfaatkan sebagai analgesik. Adanya modifikasi struktur asam salisilat dengan gugus 3-klorobenzoil klorida maka akan menghasilkan senyawa asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat yang melalui reaksi *Schotten-Bouwmann* dimana senyawa tersebut lebih potensial dibandingkan dengan asam salisilat. Tujuan dilakukan penelitian ini adalah untuk memperoleh data uji toksisitas subkronis senyawa asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat terhadap organ lambung tikus dan organ hati tikus dibandingkan dengan senyawa asam asetilsalisilat. Penelitian ini menggunakan hewan coba tikus galur wistar jantan berat 150-200g. Dikelompokkan menjadi 9 kelompok yang masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor tikus jantan. Pengelompokan hewan ini terdiri dari kelompok kontrol negatif (tidak diberikan perlakuan), kontrol positif (suspensi PGA 3%) dan kelompok kontrol positif satelit, asam asetilsalisilat dosis 9mg/200gBB dan satelit, asam 2-(3-(klorobenzoiloksi)benzoat dosis 9mg/200kgBB dan satelit, asam 2-(3-(klorobenzoiloksi)benzoat dosis 18mg/200kgBB dan satelit, dan asam 2-(3-(klorobenzoiloksi)benzoat 27mg/200kgBB dan satelit. Hasil uji diolah secara statistik menggunakan *One Way Anova* (Duncan LSD ($\alpha=0,05$)) dengan software SPSS 17. Setelah itu, hewan coba dikorbankan dan diambil jaringan adiposa untuk dilakukan pengamatan dengan mikroskop Olympus CX 31 (perbesaran 400x), pengamatan dilakukan dengan menggunakan program Motic Image 2.0. Hasil penelitian menunjukkan Pemberian senyawa uji asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat berulang selama 28 hari secara peroral meningkatkan kerusakan makroskopis organ lambung tikus dan meningkatkan nekrosis organ hati tikus jika dibandingkan dengan asam asetilsalisilat.

Kata kunci : asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat, asetosal, histopatologi hepar, makroskopis lambung

ABSTRACT

EFFECT OF 2- (3-CHLOROBENZOYLOXY) BENZOIC ACID COMPOUND ON LIVER AND STOMACH OF MALE WISTAR RATS AS A SUPPLEMENTARY SUBCHRONIC TOXICITY TEST

**CHRISTIAN CASEY
2443012255**

Acetosal or acetylsalicylic acid is a NSAID (Non-Steroid Antiinflammatory) drug, which is usually used as an analgesic. The existence of a modification of salicylic acid structure with 3-chlorobenzoyl chloride group will produce a 2- (3-chlorobenzoyloxy) benzoic acid compound which through a Schotten-Bouwmann reaction in which the compound is more potent than salicylic acid. The purpose of this study was to obtain data of subchronic toxicity test of 2- (3-chlorobenzoyloxy) benzoate to gastric organ of rat and rat liver organ compared with acetylsalicylic acid compound. This study used animal rats wistar male rats weight 150-200g. Grouped into 9 groups, each group consisting of 5 male rats. The grouping of these animals consisted of a negative group (not treated), positive control (3% PGA suspension) and a positive control group of satellites, 9mg/200gBB acetylsalicylate acid and satellite, 2- (3-) (benzoyl) benzoic acid (500mg/70 kgBB and satellite, 2- (3-) (benzoyl) benzoic acid 1000mg /70 kgBB and satellite, and 2- (3- (chlorobenzoylox) benzoic acid 1500mg/70 kgBW and satellites The test results are statistically processed using One Way Anova (Duncan LSD ($\alpha = 0,05$)) with SPSS 17 software. After that, animal try sacrificed and taken adipose tissue for observation with olympus CX 31 microscope (400x magnification), observation done by Motic Image 2.0 program. The study demonstrated the administration of a reconstituted 2-3 (3-chlorobenzoyloxy) benzoic acid test for 28 days orally increased macroscopic damage to the rat's organs and increased rat liver organ necrosis when compared with acetylsalicylic acid.

Keywords: 2-(3-chlorobenzoyloxy) benzoic acid, acetosal, histopathologic liver, macroscopic gastric