

**PENGARUH PEMBERIAN
SENYAWA ASAM 2-(4-(KLOROMETIL)BENZOILOKSI)BENZOAT
TERHADAP EFEK ULSEROGENIK DAN HISTOPATOLOGI
LAMBUG TIKUS WISTAR**



**NI MADE RIADIKA SAVITRI
2443013186**

**PROGRAM STUDI S1
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA
2017**

**PENGARUH PEMBERIAN
SENYAWA ASAM 2-(4-(KLOROMETIL)BENZOILOKSI)BENZOAT
TERHADAP EFEK ULSEROGENIK DAN HISTOPATOLOGI
LAMBUS TIKUS WISTAR**

SKRIPSI

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

OLEH :

NI MADE RIADIKA SAVITRI

2443013186

Telah disetujui pada tanggal 08 Juni 2017 dan dinyatakan **LULUS**

Pembimbing I,



Prof. Dr. Bambang S., SU, Apt.
NIK. 241.06.0588

Pembimbing II,



Elisabeth Kasih, M.Farm.Klin., Apt.
NIK. 241.14.0831

Mengetahui
Ketua Penguji,



Dr. Drh. Iwan Sahrial Hamid, M.Si
NIP. 1968071319930131009

**LEMBAR PERSETUJUAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya, dengan judul: **Pengaruh Pemberian Senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoioksi)benzoat Terhadap Efek Ulserogenik dan Histopatologi Lambung Tikus Wistar** 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, 14 Juli 2017



Ni Made Riadika Savitri

2443013186

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, 14 Juli 2017



Ni Made Riadika Savitri

2443013186

ABSTRAK

PENGARUH PEMBERIAN SENYAWA ASAM 2-(4-(KLOROMETIL)BENZOILOKSI)BENZOAT TERHADAP EFEK ULSEROGENIK DAN HISTOPATOLOGI LAMBUK TIKUS WISTAR

Ni Made Riadika Savitri

2443013186

Asam asetilsalisilat merupakan golongan AINS (Anti Inflamasi Non Steroid) non-selektif enzim COX-2 yang dapat menghambat kerja enzim siklooksigenase, melalui penghambatan secara langsung biosintesis prostaglandin dan tromboksan dari asam arakidonat. Pada penelitian terdahulu telah dilakukan sintesis terhadap senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoioksi)benzoat yang berpotensi sebagai analgesik. Penelitian lanjutan ini dilakukan untuk mengetahui penggunaan jangka panjang dari senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoioksi)benzoat terhadap efek ulserogenik dan histopatologi lambung tikus wistar. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek ulserogenik senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoioksi)benzoat pada lambung tikus wistar jantan dan betina, serta senyawa asam asetilsalisilat sebagai pembanding. Parameter yang diamati meliputi pengamatan makroskopis dan mikroskopis lambung tikus wistar. Kelompok percobaan dibagi tiga kelompok yaitu kelompok kontrol negatif (PGA 1%), kelompok kontrol positif (asam asetilsalisilat 9mg/200gBB) dan kelompok uji senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoioksi)benzoat. Senyawa diberikan secara per oral dengan dosis 9mg/200gBB. Kemudian hewan coba diberikan perlakuan selama 7 hari. Pada hari ke-8 hewan coba dilakukan pembedahan untuk mengamati lambung tikus secara makroskopis dan mikroskopis setelah pemberian senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoioksi)benzoat. Hasil uji ulserogenik secara makroskopis dan mikroskopis menunjukkan tingkat keparahan tukak pada asam 2-(4-(klorometil)benzoioksi)benzoat lebih rendah dibanding senyawa asam asetilsalisilat. Kesimpulan yang didapat pemberian senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoioksi)benzoat memberikan pengaruh tingkat keparahan tukak lebih rendah dibandingkan senyawa asam asetilsalisilat pada lambung tikus wistar secara makroskopis dan mikroskopis.

Kata kunci: asam 2-(4-(klorometil)benzoioksi)benzoat, asam asetilsalisilat, uji ulserogenik, lambung, makroskopis, mikroskopis

ABSTRACT

THE ADMINISTRATION OF EFFECT OF 2-(4-(CHLOROMETHYL)BENZOYLOXY)BENZOIC ACID ON ULCEROGENIC AND HISTOPATHOLOGY OF THE STOMACH OF WISTAR RATS

**Ni Made Riadika Savitri
2443013186**

Acetylsalicylic acid is a NSAID (Nonsteroidal Anti-inflammatory) drug type of non-selective COX-2 enzymes that inhibit COX-2 enzyme, through direct inhibition of prostaglandin biosynthesis and thromboxan arachidonic acid. In the previous research, synthesis of 2-(4-(chloromethyl)benzoyloxy)benzoic acid that potentially as an analgesic had been done. This advanced research is done to know about the long term use of ulcerogenic effect and histopathology on wistar rats abdomen. The purpose of this research was to find out the ulcerogenic effect of 2-(4-(chloromethyl)benzoyloxy)benzoic acid compound on male and female wistar rats' stomach, and acetylsalicylic acid compound as comparison. Parameters that were observed included macroscopic observation and microscopic of wistar rats' stomach. The experimental group was divided into three groups, they were negative control group (PGA1%), positive control groups (Acetylsalicylic acid 9mg/200gBB), and the test group of 2-(4-(chloromethyl)benzoyloxy)benzoic acid compounds. Compound was given in per oral with dose 9mg/200gBB. Then the experimental animal was given treatment for 7 days. On the 8 days the surgery was done to experimental animal's stomach to observe rat's stomach macroscopic and microscopic after given of 2-(4-(chloromethyl)benzoyloxy) benzoate acid compound. The macroscopic and microscopic ulcerogenic test results showed that the severity of the ulcer at 2-(4-(chloromethyl)benzoyloxy)benzoic acid was lower than that of acetylsalicylic acid compound. The conclusion obtained was that 2-(4-(chloromethyl) benzoyloxy)benzoic compound gave effect of lower ulcer severity compared to acetylsalicylic acid compound in wistar rat's stomach microscopic and microscopic.

Keywords: 2-(4-chloromethyl)benzoyloxy)benzoic acid, acetylsalicylic acid, ulcerogenic test, macroscopic, microscopic

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas berkat rahmat dan karunianya, sehingga skripsi yang berjudul **Pengaruh Pemberian Senyawa Asam 2-(4-(Klorometil)Benzoiloksi)Benzoat terhadap Efek Ulserogenik dan Histopatologi Lambung Tikus Wistar** dapat terselesaikan. Penyusunan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi persyaratan untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

Menyadari bahwa tanpa bantuan dan dukungan dari berbagai pihak skripsi ini tidak dapat terselesaikan dengan baik, maka saya ucapkan rasa terimakasih yang sebesar-besarnya disampaikan kepada :

1. Ida Sang Hyang Widhi Wasa yang selalu menyertai dan membimbing dalam kehidupan saya, keluarga dan hingga terselesaikannya pendidikan saya.
2. Drs. Kuncoro Foe, G.Dip,Sc. Ph.D., selaku Rektor Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya, atas kesempatan yang diberikan untuk menempuh pendidikan di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
3. Sumi Wijaya, M.Si., Ph.D., Apt. selaku Dekan Fakultas Farmasi yang selalu mendukung dan memberikan kesempatan kepada saya untuk menempuh pendidikan hingga selesai.
4. Dr. F. V. Lanny Hartanti M.Si. selaku Ketua Prodi S1 Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah membantu dalam kelancaran perkuliahan maupun dalam menyelesaikan skripsi ini.
5. Dr.drh. Iwan Sahrial Hamid, M.Si. selaku ketua tim penguji dan Dra. Siti Surdijati, MS., Apt. selaku tim penguji yang telah

- memberikan masukan dan saran untuk penyelesaian skripsi ini.
6. Bambang Soekardjo, Prof. Dr., Apt, SU., selaku pembimbing yang telah meluangkan waktu dan tenaga untuk memberikan bimbingan, pengarahan dan semangat hingga terselesaikannya skripsi ini.
 7. Elisabeth Kasih, S.Farm., M.Farm.Klin., Apt., selaku pembimbing yang telah meluangkan waktu dan tenaga untuk memberikan bimbingan, pengarahan dan semangat hingga terselesaikannya skripsi ini.
 8. Dr. F. V. Lanny Hartanti M.Si. selaku penasehat akademik, terimakasih untuk seluruh saran, bimbingan, motivasi dan bantuannya selama berada dalam bangku kuliah.
 9. Seluruh Dosen Pengajar serta Staf Tata Usaha Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang tidak dapat disebutkan satu per satu yang telah mendidik selama menuntut ilmu di bangku kuliah.
 10. Kepala Laboratorium Kimia Organik Prof. Dr. J.S. Ami Soewandi dan Kepala Laboratorium Farmakologi Angelica Kresnamurti, S.Si., M.Farm., Apt.,
 11. Laboran – laboran : Mas Dwi, Mas Antok, Mas Rendy, Pak Samsul, Pak Heri, Pak Ari, Pak Anang, Mas Tri, Mbak Tyas, Mbak Mega, Mbak Retno selaku laboran yang telah membantu kelancaran proses penelitian serta doa dan dukungannya.
 12. Drh. Rahmat Priyadi atas sumbangsihnya dalam analisis dan penyediaan hewan coba.
 13. Bapak dan Ibu tercinta, kakakku tersayang dan keluarga besar saya yang selalu memberikan kasih sayang, motivasi dan memanjatkan doa untuk keberhasilan dalam menjalani pendidikan di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala.

14. Sahabat senasib seperjuanganku : Albert Kristian, Friantana Rayadi, Kadek Bambang Sutrasena, Leoni Angela, Fania Tulasi terima kasih atas pengorbanan waktu, tenaga dan materi yang tidak bisa diperhitungkan satu per satu demi skripsi ini.
15. Sahabat-sahabatku tersayang : Agnestasia Widia Kurniawati, Leoni Angela, Gerarda Sartika, Iwana Putri Oktavia, Fransiska Sherly Thung dan Melita Nesyamer Daud yang telah menemani, memberi semangat, menjadi sahabat yang baik dan memberikan dukungan serta motivasi dalam penelitian termasuk dalam penyusunan skripsi ini dan terima kasih atas hari-hari yang indah yang kita lewat bersama selama kuliah.
16. I Wayan Gede Arie Saputra yang telah menemani, memberi dukungan serta semangat kepada penulis dalam menyelesaikan penelitian hingga penyusunan naskah skripsi ini.
17. Teman-teman UKM V dan Kakak Asuh dalam memberikan semangat kepada penulis.
18. Teman-teman angkatan 2013 yang tidak bisa disebutkan satu per satu sukses ke depannya buat kalian semua.

Dengan keterbatasan pengalaman, pengetahuan maupun pustaka yang ditinjau, penulis menyadari kekurangan dalam penulisan naskah skripsi ini. Akhir kata semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi masyarakat luas pada umumnya dan bagi dunia kefarmasian pada khususnya.

Surabaya, Juli 2017

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK	i
ABSTRACT	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
BAB I. PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang Penelitian	1
1.2. Rumusan Masalah	6
1.3. Tujuan Penelitian	6
1.4. Hipotesis Penelitian	6
1.5. Manfaat Penelitian	6
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	8
2.1. Tinjauan tentang Asam Salisilat	8
2.2. Tinjauan tentang Asam Asetilsalisilat	9
2.3. Tinjauan Asam 2-(4-(Klorometil)Benzoiloksi)Benzoat	12
2.4. Tinjauan tentang Tikus Putih	13
2.5. Tinjauan tentang Organ Lambung Manusia	19
2.5.1. Anatomi Lambung	20
2.5.2. Fisiologi Lambung	22
2.5.3. Histologi Lambung	23
2.5.4. Kerusakan pada Mukosa Lambung	25
2.5.5. Ulkus Lambung	28

	Halaman
2.6. Tinjauan tentang Lambung Tikus	32
2.6.1. Anatomi Lambung Tikus	32
2.6.2. Histofisiologi Lambung	33
2.6.3. Histologi Lambung	35
2.6.4. Ulkus Peptikum	39
2.7. Tinjauan tentang Rekristalisasi	45
2.8. Tinjauan tentang Uji Kemurnian Senyawa Hasil Sintesis	46
2.8.1. Kromatografi Lapis Tipis	46
2.8.2. Uji Titik Leleh	47
2.9. Tinjauan tentang Teknik Histopatologi	48
2.9.1. Prinsip-prinsip Dasar Histopatologi	48
2.9.2. Teknik Histopatologi	48
2.10. Tinjauan tentang Analisa Statistik	49
BAB III. METODE PENELITIAN	51
3.1. Alat Penelitian	51
3.1.1. Alat untuk Sintesis Senyawa	51
3.1.2. Alat untuk Perlakuan terhadap Tikus	51
3.2. Bahan Penelitian	51
3.2.1. Bahan untuk Sintesis	51
3.2.2. Bahan untuk Perlakuan terhadap Tikus	51
3.2.3. Bahan untuk Bedah Tikus	52
3.3. Hewan Penelitian	52
3.4. Pelaksanaan Penelitian	52
3.5. Metode Penelitian	54
3.5.1. Uji Ulserogenik	55
3.5.2. Prosedur Uji Ulserogenik	55

	Halaman
3.5.3. Pengamatan Makroskopis dan Mikroskopis	60
3.6. Analisa Statistik	63
3.7. Hipotesis Statistik	63
3.8. Skema Penelitian	64
3.8.1. Skema Uji Kemurnian Senyawa	64
3.8.2. Pembagian Kelompok Tikus	65
BAB IV. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	66
4.1. Hasil Pemeriksaan Organoleptis	66
4.2. Hasil Uji Kemurnian Senyawa	66
4.2.1. Hasil Kromatografi Lapis Tipis	66
4.2.2. Hasil Uji Senyawa dengan Titik Leleh	68
4.2.3. Hasil Uji Senyawa dengan Uji IR	69
4.3. Hasil Pengamatan Uji Ulserogenik	71
4.3.1. Hasil Pengamatan Makroskopis pada Lambung Tikus	71
4.3.2. Hasil Pengamatan Mikroskopis pada Lambung Tikus	75
4.4. Pembahasan	78
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN	84
5.1. Simpulan	84
5.2. Saran	84
DAFTAR PUSTAKA	85
LAMPIRAN.....	95

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
2.1. Perbedaan Sifat Tukak Lambung dan Tukak stress	40
2.2. Skoring Keparahan Tukak	44
2.3. Tingkat Keparahan Tukak secara Histopat	45
3.1. Volume Pemberian Dosis Obat terhadap Senyawa Pembanding	56
3.2. Skoring Keparahan Tukak	61
3.3. Kriteria Keparahan Histopatologi Lambung	62
4.1. Hasil Pemeriksaan Organoleptis Senyawa	66
4.2. Hasil KLT Asam 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoate	67
4.3. Hasil Uji Titik Leleh Asam 2-(4- (klorometil)benzoiloksi)benzoat	69
4.4. Hasil Uji Inframerah (IR)	70
4.5. Hasil Perhitungan Indeks Tukak Tikus Wistar Betina	74
4.6. Hasil Perhitungan Indeks Tukak Tikus Wistar Jantan	74
4.7. Tingkat Keparahan Tukak secara Mikroskopis Tikus Wistar Betina	76
4.8. Tingkat Keparahan Tukak secara Mikroskopis Tikus Wistar Jantan	76

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1. Struktur Asam Salisilat	8
2.2. Struktur Asam Asetilsalisilat	9
2.3. Struktur 2-(4(klorometil)benzoiloksi)benzoat	12
2.4. Anatomi Lambung	20
2.5. Makroskopis Lambung	20
2.6. Mikroskopis Lambung	21
2.7. Potongan Lambung	23
2.8. Penampakan Ulkus Peptikum Kronik	29
2.9. Gambaran Penyakit Ulkus Peprikum	30
2.10. Anatomi Lambung Tikus	33
2.11. Histologi Lambung Tikus bagian Pylorus	35
2.12. Histologi Kelenjar Lambung	36
2.13. Histologi Lambung bagian Fundus	37
2.14. Histologi Sel Parietal	38
3.1 Skema Umum Kerangka Penelitian	54
3.2. Skema Uji Kemurnian Senyawa	64
3.3. Skema Pembagian Kelompok Uji	65
4.1. KLT senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat ...	68
4.2. Hasil IR Senyawa Asam 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat	70
4.3. Gambaran Makroskopis Mukosa Lambung Tikus	72
4.4. Gambaran Mikroskopis Mukosa Lambung Tikus	75

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
A Sertifikat Tikus	95
B Pengamatan Makroskopis Lambung	96
C Data Perhitungan Indeks Tukak Lambung	97
D Pengamatan Mikroskopis Lambung	103
E Data Perhitungan Mikroskopis Lambung.....	104