

**PENGARUH PEMBERIAN
SENYAWA ASAM 2-(3-KLOROBENZOILOKSI)BENZOAT
TERHADAP EFEK ULSEROGENIK DAN HISTOPATOLOGI
LAMBUS TIKUS WISTAR**



FRIANTANA RAYADI DAVID

2443013245

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

**PENGARUH PEMBERIAN
SENYAWA ASAM 2-(3-KLOROBENZOILOKSID)BENZOAT
TERHADAP EFEK ULSEROGENIK DAN HISTOPATOLOGI
LAMBUK TIKUS WISTAR**

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi sebagai persyaratan
Memperoleh gelar Sarjana Farmasi Program Studi Strata I
Di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya

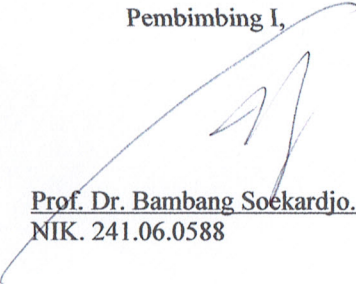
OLEH :

FRIANTANA RAYADI DAVID

2443013245

Telah Disetujui pada tanggal 16 Oktober 2017 dan dinyatakan **LULUS**

Pembimbing I,



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

Pembimbing II,



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

Mengetahui,

Ketua Penguji



(Dr. Iwan Syahril Hamid., M.Si., drh)
NIP . 196807131993031009

**LEMBAR PERSETUJUAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya, dengan judul : **Pengaruh Pemberian Senyawa Asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat Terhadap Efek Ulserogenik dan Histopatologi Lambung Tikus Wistar** 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, 10 Oktober 2017


Antana Rayadi David

2443013245

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 hasil plagiarisme, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh

Surabaya, 10 Oktober 2017



Nanana Rayadi David

2443013245

ABSTRAK

PENGARUH PEMBERIAN SENYAWA ASAM 2-(3-KLOROBENZOILOKSI)BENZOAT TERHADAP EFEK ULSEROGENIK DAN HISTOPATOLOGI LAMBUNG TIKUS WISTAR

FRIANTANA RAYADI DAVID
2443013245

Asam asetilsalisilat yang merupakan golongan AINS (Anti Inflamasi Non Steroid) non-selektif enzim COX-2 sering menimbulkan masalah pada saluran cerna khususnya lambung dikarenakan obat AINS dapat menurunkan sintesis PGE₂ lambung yang berguna untuk membentuk mukosa lambung. Pada penelitian sebelumnya telah berhasil dilakukan sintesis dan uji aktivitas analgesik senyawa asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat pada mencit, diperoleh harga ED₅₀ sebesar 20.09 mg/kgBB. Penelitian efek ulserogenik ditujukan untuk melengkapi data toksisitas yang sudah ada sebelumnya. Penelitian dilakukan dengan uji kemurnian senyawa sisa dari sintesis penelitian sebelumnya menggunakan KLT, titik leleh, spektrofotometer-IR. Pengujian ulserogenik menggunakan subjek hewan tikus wistar jantan dan betina yang dibagi dalam 6 kelompok yaitu, kelompok kontrol negatif betina, kelompok kontrol negatif jantan yang diberi PGA, kelompok kontrol positif betina, kelompok kontrol positif jantan yang diberi asam asetilsalisilat, kelompok uji betina, kelompok uji jantan yang diberi asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat. Selama pengujian senyawa diberikan secara per oral selama 7 hari dengan dosis 9mg/kgBB, pada hari ke-8 dilakukan pembedahan dan lambung diamati secara makroskopis dan mikroskopis. Hasil uji ulserogenik menunjukkan tingkat ulser asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat lebih rendah dibanding senyawa asam asetilsalisilat secara makroskopis dan mikroskopis.

Kata Kunci :Asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat, asam asetilsalisilat, uji ulserogenik, makroskopis, mikroskopis.

ABSTRACT

EFFECT OF 2-(3-CHLOROBENZOYLOXY)BENZOIC ACID ADMINISTRATION ON ULCEROGENIC EFFECT AND GASTRIC HISTOPATHOLOGY OF WISTAR RATS

FRIANTANA RAYADI DAVID
2443013245

Acetylsalicylic acid which is a non-selective COX-2 enzyme class of NSAIDs (Non-steroidal Anti-Inflammatory) often cause problems in the digestive tract, especially in the stomach since NSAID is able to decrease the synthesis of PGE₂ which is useful for gastric mucosa formation. Previous researcher had been successfully synthesized 2-(3-chlorobenzoyloxy)benzoic acid and test the analgesic activity, which was ED₅₀ 20.09 mg/kgBW. This research is conducted to complement the toxicity data that has already exist. The research was started by checking the purity of the compound that had been stored before by TLC, melting point, sepectrophotometer-IR. The ulcerogenic testing used male and female wistar rats as subject which were divided into 6 groups i.e. negative control female group, negative control male group that was given PGA, positive control female group, positive control male group that was given acetylsalicylic acid, test female group, test male group that was given 2-(3-chlorobenzoyloxy)benzoic acid at dose of 9 mg/kgBW administered orally for 7 days, on the 8th day the euthanasia was performed and the gastric was observed macroscopically and microscopically. Ulcerogenic test showed that the ulcer rate of 2-(3-chlorobenzoyloxy)benzoic acid was lower compare to acetylsalicylic acid macroscopically and microscopically.

Key Words : 2-(3chlorobenzoyloxy)benzoic acid, acetylsalicylic acid, ulcerogenic test, microscopic.

KATA PENGANTAR

Terimakasih dan syukur saya ucapkan kepada Tuhan Allah Tri Tunggal karena atas rahmat dan lindungan-Nya, sehingga skripsi dengan judul **“Pengaruh Pemberian Senyawa Asam 2-(3-Klorobenzoiloksi)benzoat terhadap Efek Ulserogenik dan Histopatologi Lambung Tikus Wistar”** sebagai persyaratan untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala dapat terselesaikan tepat pada waktunya.

Keberhasilan dalam penyelesaian skripsi ini tidak terlepas dari dukungan, bantuan serta doa dari banyak pihak. Oleh karena itu disampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Prof, Dr. H. Bambang Soekardjo., Apt, SU selaku pembimbing I dan Elisabeth Kasih, Apt. M.Farm-Klin selaku pembimbing II yang telah meluangkan waktu, pikiran dan tenaganya untuk membimbing, mengarahkan dan memotivasi penulis dalam penyelesaian skripsi ini. Catherina Caroline, M.Si., Apt. selaku pimpinan proyek yang telah memberikan dukungan dan wadah untuk melaksanakan penelitian ini.
2. Dr. Iwan Syahril Hamid., M.Si., drh. selaku penguji I dan dr. Suryo selaku penguji II yang telah memberikan nasehat, kritik dan saran untuk menyempurnakan penyusunan skripsi ini.
3. Drs. Kuncoro Foe, G.Dip.Sc., Ph.D. selaku Rektor Universitas Katolik Widya Mandala.
4. Sumi Wijaya, S.Si., PhD., Apt. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala dan penasehat akademik.
5. Dr. Lany Hartanti, S.Si., M.Si selaku Ketua Prodi Studi S1 Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala.

6. Seluruh Bapak dan Ibu dosen Fakultas Farmasi yang sudah memberikan banyak sekali ilmu pengetahuan.
7. Kepala Laboratorium Penelitian, Laboratorium Kimia Organik, Laboratorium Hewan, Laboratorium Diagnostik Klinik, Laboratorium Botani Farmasi yang telah memberikan izin menggunakan fasilitas untuk melakukan penelitian.
8. Para petugas laboratorium, yaitu Bapak Dwi, Bapak Heri, Bapak Rendy, Bapak Anang, Bapak Ari yang telah membantu dalam memfasilitasi alat-alat selama proses penelitian.
9. Ayah (Ferdinand F. David) dan Ibu (Silvia Patharina) yang telah memberikan dukungan dan masukannya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
10. Teman-teman proyek sintesis farmakologi (Albertus Kristian Siswanto, Kadek Bambang Sutrasena, Ni Made Riadika, Fania Tulasi, Leoni Angela) yang telah bersama-sama untuk meluangkan tenaga, waktu, dan pikiran dalam menyelesaikan proyek ini hingga selesai.
11. Teman-teman tim KRS atas kebersamaan dan dukungannya dalam keberhasilan penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa skripsi ini masih jauh dari sempurna karena keterbatasan pengalaman, waktu, tenaga dan pengetahuan penulis.

Surabaya, September 2017

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK.....	i
<i>ABSTRACT</i>	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR.....	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
BAB 1 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 2 TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1. Obat Anti Inflamasi Non-Steroid (OAINS).....	6
2.2. Tinjauan Tentang Asam Asetilsalisilat (Asetosal).....	9
2.3. Tinjauan Senyawa Asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat.....	11
2.4 Tinjauan Tentang Hewan Uji	12
2.4.1. Pengaruh Jenis Kelamin Tikus Pada Tukak	13
2.5. Anatomi lambung	14
2.5.1. Anatomi Lambung Manusia	14
2.5.2. Anatomi Lambung Tikus.....	16
2.6. Patologi Lambung	18
2.6.1. Perforasi Gastrointestinal	19
2.7. Tinjauan Ulkus Peptikum	20
2.7.1. Patogenesis Ulkus Peptikum	20

	Halaman
2.7.2. Ketahanan Mukosa Lambung Terhadap Asam.....	23
2.7.3. Peran Prostaglandin Dalam Pertahanan Lambung.....	23
2.8. Tinjauan Uji Ulserogenik dan Tukak Peptik Pada Lambung Tikus.....	24
2.9. Euthanasia Pada Hewan Coba	27
2.10. Metode Pengukuran pH Lambung.....	28
BAB 3 METODE PENELITIAN.....	29
3.1. Bahan dan Alat Penelitian	29
3.1.1. Bahan Penelitian.....	29
3.1.2. Alat Penelitian	29
3.2. Hewan Coba	29
3.3. Sintesis Senyawa Asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat.....	30
3.3.1. Uji Organoleptis	30
3.3.2. KLT (Kromatografi Lapis Tipis).....	30
3.3.3. Uji Titik Leleh Senyawa.....	30
3.3.4. Identifikasi Struktur Dengan Metode Spektrofotometri IR.....	31
3.4. Pemilihan Dosis Pemberian Terhadap Hewan Coba	31
3.5. Preparasi Pembuatan Sediaan Uji dan Sediaan Pembanding	31
3.5.1. Metode Penentuan Konsentrasi Sediaan Uji dan Sediaan Pembanding	31
3.5.2. Volume Pemberian Senyawa Uji dan Pembanding Pada Tikus.....	32
3.5.3. Pembuatan Sediaan Uji dan Pembanding.....	32
3.6. Pelaksanaan Uji Ulserogenik dan Histopatologi	33

	Halaman
3.6.1. Persiapan Hewan Coba.....	33
3.6.2. Metode Penentuan Jumlah Sampel.....	34
3.6.3. Pelaksanaan Uji Ulserogenik.....	35
3.6.4. Metode Pembedahan dan Pengukuran pH Asam Lambung.....	35
3.6.5. Pengamatan Makroskopis Lambung	35
3.6.6. Pembuatan Preparat Lambung.....	37
3.6.7. Pengamatan Histopatologi Lambung	38
3.7 Analisis Statistik.....	38
3.7.1. Variabel Penelitian	38
3.8. Hipotesis Penelitian	39
3.8.1. Hipotesis Nol (H_0)	39
3.8.1. Hipotesis Alternatif (H_a)	39
BAB 4 HASIL PERCOBAAN DAN PEMBAHASAN.....	41
4.1. Pemeriksaan Organoleptis	41
4.2. Hasil Uji Kemurnian Senyawa	41
4.2.1. KLT (Kromatografi Lapis Tipis).....	41
4.2.2. Uji Titik Leleh.....	43
4.2.3. Analisis Senyawa Dengan Spektrofotometri Inframerah	43
4.3. Hasil Pengamatan Uji Ulserogenik.....	45
4.3.1. Pengamatan Makroskopis Lambung	45
4.3.2. Hasil Uji Ulserogenik Mikroskopis Lambung Tikus.....	49
4.4. Pembahasan	53
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN.....	59
5.1. Kesimpulan.....	59

	Halaman
5.2. Saran.....	59

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
2.1. Skor Keparahan Tukak Makroskopis	26
2.2. Skor Keparahan Tukak Mikroskopis	26
3.1. Skoring Keparahan Tukak Makroskopis	36
3.2. Skoring Keparahan Tukak Secara Mikroskopis	38
4.1. Hasil Pemeriksaan Organoleptis Senyawa Asam 2-(3-Klorobenzoiloksi)benzoat.....	41
4.2. Hasil KLT Senyawa Asam 2-(3-kKlorobenzoiloksi)benzoat.....	42
4.3. Hasil Uji Titik Leleh Senyawa Asam 2-(3-Klorobenzoiloksi)benzoat.....	43
4.4. Karakterisasi Spektrum inframerah Asam 2-(3-Klorobenzoiloksi)benzoat	44
4.5. Hasil Perhitungan Indeks Tukak Lambung Secara Makroskopis	48
4.6. Hasil Perhitungan Keparahan Tukak Lambung Secara Mikroskopis.....	52

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1. Struktur Molekul Asam Asetilsalisilat $C_9H_8O_4$	9
2.2. Struktur Molekul Asam 2-(3-Klorobenzoiloksi)benzoat.....	11
2.3. Anatomi Lambung Manusia	16
2.4. Anatomi Lambung Tikus.....	17
2.5. Gambaran Tukak Secara Makroskopis	25
2.6. Gambaran Lambung Tikus Normal Secara Mikroskopis	26
3.1. Skema Kerja	40
4.1. KLT Senyawa Asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat	42
4.2. Spektrum IR dar Senyawa Asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat.....	44
4.3. Makroskopis Lambung Tikus.....	47
4.4. Grafik Indeks Keparahan Tukak Secara Makroskopis	48
4.5. Gambaran Mikroskopis Lambung Pada Perbesaran 400x Dengan Pewarnaan <i>Hematoksilin Eosin</i>	51
4.6. Grafik Tingkat Keparahan Tukak Lambung Secara Mikroskopis.....	52

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
A. Hasil Perhitungan Indeks Tukak Makroskopis	65
B. Hasil Perhitungan Indeks Tukak Mikroskopis	68
C. Sertifikat Tikus	71