

**PENGARUH UJI TOKSISITAS SUBKRONIK SENYAWA
ASAM 2-(4-(KLOROMETIL)BENZOILOKSI)BENZOAT
PADA HISTOPATOLOGI ORGAN LAMBUNG, GINJAL DAN
HEPAR TIKUS WISTAR BETINA**



WINDY JAP

2443015100

**PROGRAM STUDI S1
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA
2019**

**PENGARUH UJI TOKSISITAS SUBKRONIK SENYAWA ASAM 2-
(4-(KLOROMETIL)BENZOILOKSI)BENZOAT PADA
HISTOPATOLOGI ORGAN LAMBUNG, GINJAL DAN HEPAR
TIKUS WISTAR BETINA**

SKRIPSI

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

OLEH:

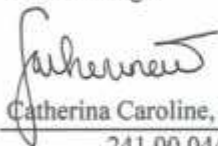
WINDY JAP

2443015100

Telah disetujui pada tanggal 17 Mei 2019 dan dinyatakan LULUS

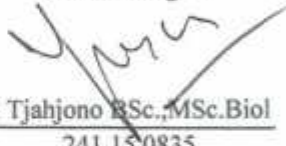
Mengetahui

Pembimbing I



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

Pembimbing II



Yudi Tjahjono BSc., MSc. Biol
241.15.0835

Ketua Penguji I


Dra. Siti Surdijati, MS., Apt
241.12.0734

LEMBAR PERSETUJUAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya, dengan judul: Pengaruh Uji Toksisitas Subkronik Senyawa Asam 2-(4-(klorometil) benzoiloksi)benzoat pada Histopatologi Organ Lambung, Ginjal dan Hepar Tikus Wistar Betina untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu *Digital Library* Perpustakaan Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya untuk kepentingan akademik sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

Demikian pernyataan persetujuan publikasi karya ilmiah ini saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, 17 Mei 2019



Windy Jap

2443015100

LEMBAR PERNYATAAN KARYA ILMIAH NON PLAGIAT

Saya menyatakan dengan sesungguhnya bahwa hasil tugas akhir ini adalah benar-benar merupakan karya saya sendiri.

Apabila di kemudian hari diketemukan bahwa skripsi ini merupakan hasil plagiarisme, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Surabaya, 17 Mei 2019



Windy Jap

2443015100

ABSTRAK

PENGARUH UJI TOKSISITAS SUBKRONIK SENYAWA ASAM 2-(4-(KLOROMETIL)BENZOILOKSI)BENZOAT PADA HISTOPTOLOGI ORGAN LAMBUNG, GINJAL DAN HEPAR TIKUS WISTAR BETINA

**WINDY JAP
2443015100**

Asam asetilsalisilat merupakan obat analgesik turunan asam salisilat yang banyak digunakan sebagai analgesik pengganti asam salisilat. Asam salisilat memiliki efek samping induksi lambung dalam pemakaiannya. Penelitian uji toksisitas subkronis yang mengacu pada *Organization for Economic Cooperation and Development* (OECD 407,2008) telah dilakukan untuk mengetahui aktivitas analgesik dari senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat. Diharapkan bahwa senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat memiliki toksisitas subkronis lebih rendah dari asam asetilsalisilat. Penelitian ini dilakukan untuk meneliti toksisitas subkronis senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat pada organ lambung, ginjal dan hepar tikus wistar betina. Kelompok percobaan dibagi lima kelompok yaitu kelompok kontrol positif dan satelitnya (asam asetilsalisilat 9mg/200 gBB), kelompok kontrol negatif (PGA 3%). Kelompok uji senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat dan satelitnya (9; 18; 27 mg/200 gBB) yang diberikan secara oral untuk jangka waktu 28 hari. Kelompok satelit dibiarkan selama 14 hari setelah perlakuan untuk melihat apakah terjadi perbaikan organ setelah obat dihentikan, dari penelitian ini diperoleh hasil bahwa senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat dengan pemberian dosis 9 mg/200 gBB tidak memberikan pengaruh signifikan terhadap organ lambung, ginjal dan hepar sedangkan dosis 18mg/200 gBB dan 27 mg/200 gBB memberikan pengaruh signifikan terhadap organ lambung, ginjal dan hepar pada tikus wistar betina bila dibandingkan dengan asam asetilsalisilat.

Kata kunci : asam 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat,tikus, lambung, ginjal, hepar.

ABSTRACT

THE EFFECT OF 2-(4-(CHLOROMETHYL)BENZOYLOXY)BENZOIC ACID ON GASTRIC, KIDNEY AND LIVER OF FEMALE WISTAR RATS AS A COMPLEMENTARY SUBCHRONIC TOXICITY TEST

**WINDY JAP
2443015100**

Acetylsalicylic acid is an analgesic drug derivative of salicylic acid, which is widely used as a substitute analgesic salicylic acid. Acetylsalicylic acid induce gastric side effects in its use. Research sub-chronic toxicity tests which refers Cooperation Organization for Economic Cooperation and Development (OECD 407, 2008) have been conducted to derermine the analgesic activity of the compound 2-(4-(chloromethyl)benzoyloxy)benzoic acid. It is expected that the compound 2-(4-(chloromethyl)benzoyloxy)benzoic acid. It is expected that the compound 2-(4-(chloromethyl)benzoyloxy)benzoic acid has a sub-chronic toxicity lower than acetylsalicylic acid. The parameters observed gastric, kidney and liver organs in female wistar rats. Experimental group divided by five groups positive control and its satellites (acetylsalicylic acid 9 mg/ 200 gBW), negative control group (PGA 3%), the test group of 2-(4-(chloromethyl)benzoyloxy)benzoic acid and its satellites (9; 18; 27 mg/200 gBW) administered orally for a period of 28 days. Satellite groups were left for 14 days after treatment to see if there was a repair organ after the drugs was stopped. This study showed that the compound 2-(4-(chloromethyl)benzoyloxy)benzoic acid with a dose of 9 mg/200 gBW not have significant influence on gastric, kidney and liver while with a dose of 18 mg/200 gBW and 27 mg/200 gBW have a significant effect on gastric, kidney and liver in female wistar rats when compared with acetylsalicylic acid.

Keywords: 2-(4-(chloromethyl)benzoyloxy)benzoic acid, rats, gastric, kidney, liver.

KATA PENGANTAR

Puji syukur dipanjatkan kepada Tuhan Yesus Kristus yang telah memberikan rahmat dan karunia-Nya, sehingga skripsi dengan judul **“Pengaruh Uji Toksisitas Subkronik Senyawa Asam 2-(4-(klorometil)benzoioksi)benzoat Pada Histopatologi Organ Lambung, Ginjal dan Hepar Tikus Wistar Betina”** ini dapat terselesaikan. Penyusunan skripsi ini diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

Penulis mengucapkan terima kasih kepada pihak-pihak yang telah membantu selama proses pembuatan naskah skripsi ini:

1. Catherina Caroline, S.Si., M.Si., Apt selaku pembimbing I dan Yudy Tjahjono, B.Sc., M.Sc.Biol. selaku Pembimbing II atas kesabaran untuk meluangkan waktu dan tenaga serta memberikan bimbingan sampai terselesaikannya skripsi ini.
2. Dra. Siti Surdijati, MS., Apt dan dr.Hendy Wijaya, M.Biomed selaku Tim Penguji Skripsi yang telah memberikan saran dan masukan berharga guna penyempurnaan skripsi ini.
3. Drs. Kuncoro Foe, G.Dip.Sc., Ph.D., Apt selaku Rektor Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
4. Sumi Wijaya, S.Si., Ph.D., Apt selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya
5. Dr. F. V. Lanny Hartanti M.Si selaku Ketua Prodi S1 Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
6. Kepala Laboratorium Penelitian Catherina Caroline, S.Si., M.Si., Apt.

7. Seluruh Dosen pengajar serta Staf Tata Usaha Fakultas Farmasi atas ilmu pengetahuan, keahlian dan pengalaman yang telah dibagi.
8. Orang Tua tercinta Papa dan Mama serta 4 orang Kakak (Iren, Jean, Juwita, Novi), yang selalu memberikan doa dan dukungan tiada henti sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.
9. Ko'Robert yang selalu memberikan dukungan dalam penyusunan naskah skripsi ini.
10. Rekan seperjuangan Uji Toksisitas K'Laras dan Ramadhona yang telah berjuang bersama dari awal sampai akhir penelitian ini. Para Pejuang Sukses dan Turunan ASA yang bersedia membantu sehingga penelitian ini terselesaikan dengan baik
11. Teman Connect Group East Youth 29 dan Hyunited yang selalu memberikan doa dan dukungan dari awal masuk hingga detik ini.
12. Teman seperjuangan: Lian, Grace dan Alde yang selalu memberikan dukungan dari awal penyusunan naskah hingga terselesaikan naskah ini.
13. Teman-teman angkatan 2015 yang tidak bisa disebutkan satu per satu, sukses kedepannya buat kalian semua.

Menyadari sepenuhnya bahwa skripsi oleh penulis ini masih jauh dari sempurna. Skripsi ini dipersembahkan untuk almamater tercinta Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

Surabaya, 02 Mei 2019

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK.....	i
ABSTRACT	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR ISI.....	v
DAFTAR TABEL.....	viii
DAFTAR GAMBAR.....	ix
DAFTAR LAMPIRAN.....	x
BAB I : PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar belakang	1
1.2 Rumusan masalah.....	5
1.3 Tujuan penelitian	6
1.4 Hipotesa Penelitian	7
1.5 Manfaat Penelitian	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	8
2.1 Asam Asetilsalisilat	8
2.2 Senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoioksi)benzoat	11
2.3 Tinjauan tentang nekrosis.....	12
2.4 Tinjauan tentang organ terkait uji toksisitas	13
2.4.1 Anatomi lambung	13
2.4.2 Fisiologi lambung	15
2.4.3 Histologi lambung	16
2.4.4 Patologi lambung	17
2.5 Anatomi lambung	18
2.5.1 Fisiologi Ginjal	19

	Halaman
2.5.2 Histologi Ginjal	19
2.5.3 Patologi Ginjal	20
2.6 Anatomi Hepar	21
2.6.1 Fisiologi Hepar	22
2.6.2 Histologi Hepar	23
2.6.3 Patologi Hepar	24
BAB III METODE PENELITIAN	25
3.1 Tinjauan tentang hewan coba	25
3.2 Tinjauan tentang preparat histopatologi.....	26
3.3 Bahan dan Alat penelitian.....	27
3.3.1 Bahan penelitian	27
3.3.2 Alat penelitian	28
3.4 Pelaksanaan penelitian	30
3.4.1 Kemurnian senyawa asam 2-(4- (klorometil)benzoiloksi)benzoat	30
3.4.2 Tinjauan tentang uji toksisitas subkronis	31
3.4.3 Prosedur uji toksisitas subkronis	32
3.5 Pengamatan organ uji	36
3.5.1 Pengamatan makroskopis organ lambung	36
3.5.2 Pengamatan mikroskopis organ lambung	37
3.5.3 Pengamatan mikroskopis organ lambung	38
3.5.4 Pengamatan mikroskopis organ hepar	38
3.6 Variabel penelitian	39
3.7 Analisis statistik	39
3.8 Hipotesa statistik.....	39
3.8.1 Hipotesis nol	39
3.8.2 Hipotesa alternatif	40

Halaman

BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	42
4.1 Uji kemurnian hasil sintesis asam 2-(4-(klorometil) benzoiloksi) benzoat.....	42
4.1.1 Pemeriksaan organoleptis.....	42
4.1.2 Profil kromatografi lapis tipis.....	42
4.1.3 Uji rentang titik leleh.....	44
4.2 Hasil pengamatan uji toksisitas subkronis.....	45
4.2.1 Hasil makroskopis organ lambung	46
4.2.2 Pembahasan makroskopis lambung.....	48
4.2.3 Hasil mikroskopis lambung tikus	50
4.2.4 Pembahasan mikroskopis lambung tikus	51
4.2.5 Hasil mikroskopis organ ginjal	53
4.2.6 Pembahasan mikroskopis ginjal tikus	55
4.2.7 Hasil mikrosopsis hepar tikus	57
4.2.8 Pembahasan mikroskopis hepar tikus	59
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	61
5.1 Kesimpulan	61
5.2 Saran	62
DAFTAR PUSTAKA.....	63
LAMPIRAN	72

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 3.1Komposisi pakan BR-2.....	26
Tabel 3.2 Bahan penelitian	27
Tabel 3.3 Alat penelitian.....	28
Tabel 3.4 Formula suspensi senyawa uji dan pembanidng	33
Tabel 3.5 Skor keparahan tukak terhadap makroskopis lambung	37
Tabel 3.6Skor perubahan gambaran histopatologi Lambung tikus	37
Tabel 3.7Skor perubaham gambaran histopatologi Ginjal tikus.....	38
Tabel 3.8Skor perubahan gambaran histopatologi Hepar tikus.....	38
Tabel 3.9Hasil perhitungan indeks tukak lambung.....	40
Tabel 3.10 Hasil pengamatan jumlah sel nekrosis lambung	41
Tabel 4.1Hasil pemeriksaan Organoleptis asam 2-(4-(klorometil) Benzoiloksi)benzoat.....	42
Tabel 4.2 Hasil uji rentang titik leleh asam 2-(4-(klorometil) Benzoiloksi)benzoat.....	43
Tabel 4.3 Hasil uji rentang titik leleh asam 2-(4-(klorometil) Benzoiloksi)benzoat.....	44

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Struktur molekul asam asetilsalisilat.....	8
Gambar 2.2 Mekanisme biosintesis prostaglandin.....	11
Gambar 2.3 Struktur asam 2-(4-(klorometil)benzoiloksi) Benzoat	11
Gambar 2.4 Mikroskopis sel normal pada organ ginjal	13
Gambar 2.5 Anatomi lambung manusia dan tikus.....	14
Gambar 2.6 Mikroskopis sel epitel lambung tikus wistar betina	17
Gambar 2.7 Anatomi ginjal manusia	19
Gambar 2.8 Anatomi hepar manusia	21
Gambar 3.1 Skema kerja uji toksisitas pada hewan percobaan.....	35
Gambar 4.1 Pengamatan KLT (Kromatografi Lapis Tipis)	43
Gambar 4.2 Pengamatan makroskopis organ lambung tikus	46
Gambar 4.3 Hasil perhitungan indeks tukak lambung tikus	47
Gambar 4.4 Pengamatan mikroskopis organ lambung tikus.....	50
Gambar 4.5 Hasil perhitungan indeks sel nekrosis lambung tikus	51
Gambar 4.6 Pengamatan mikroskopis organ ginjal tikus.....	54
Gambar 4.7 Hasil perhitungan indeks sel nekrosis ginjal tikus	54
Gambar 4.8 Pengamatan mikroskopis organ hepar tikus.....	58
Gambar 4.9 Hasil perhitungan indeks sel nekrosis hepatosit tikus	58

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran1. Sertifikat hewan percobaan	72
Lampiran 2. Hasil perhitungan dan statistik pengamatan makroskopis Organ lambung	73
Lampiran 3. Hasil perhitungan dan statistik pengamatan mikroskopis Organ lambung	77
Lampiran 4. Hasil perhitungan dan statistik pengamatan mikroskopis Organ ginjal	81
Lampiran 5. Hasil perhitungan dan statistik pengamatan mikroskopis Organ hepar.....	85