

**SINTESIS O-(4-NITROBENZOIL)PIROKSIKAM
DAN UJI AKTIVITAS ANALGESIK TERHADAP MENCIT
(*MUS MUSCULUS*)**



**NURDIANSYAH KASIM
2443006126**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA**

2010

**LEMBAR PERSETUJUAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya, dengan judul : **Sintesis O-(4-Nitrobenzoil)piroksikam dan Uji Aktivitas Analgesik pada Mencit (*Mus musculus*)** 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, 12 Mei 2010



Nurdiansyah Kasim
2443006126

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, 12 Mei 2010



Nurdiansyah Kasim
2443006126



**SINTESIS O-(4-NITROBENZOIL)PIROKSIKAM
DAN UJI AKTIVITAS ANALGESIK TERHADAP MENCIT
(*MUS MUSCULUS*)**

SKRIPSI

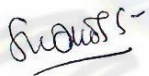
Diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan
untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi
di Fakultas Farmasi Unika Widya Mandala Surabaya

OLEH:
NURDIANSYAH KASIM
2443006126

Telah disetujui pada tanggal 12 Mei 2010 dan dinyatakan LULUS.

Pembimbing I,

Pembimbing II,



Prof. Dr. Siswandono, MS., Apt.
NIK. 241.LB.0347



Dra. Siti Surdijati, MS., Apt
NIK.241.82.0090

UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA
SURABAYA

ABSTRAK

SINTESIS O-(4-NITROBENZOIL)PIROKSİKAM DAN UJI AKTIVITAS ANALGESIK TERHADAP MENCIT (*MUS MUSCULUS*)

Nurdiansyah Kasim

2443006126

Telah disintesis senyawa baru O-(4-nitrobenzoil)piroksikam yang diharapkan mempunyai aktivitas analgesik lebih besar daripada senyawa pembandingnya piroksikam. Senyawa O-(4-nitrobenzoil)piroksikam disintesis melalui reaksi asilasi metode *Schotten-Baumann*. Persentase hasil senyawa yang didapatkan adalah 53 %. Senyawa tersebut diuji kemurniannya dengan titik leleh dan kromatografi lapis tipis (KLT), serta diidentifikasi struktur dengan spektrofotometer UV, IR, dan spektrometer ¹H-NMR. Pada penelitian ini, uji aktivitas analgesik dilakukan menggunakan metode *writhing test* dengan asam asetat 0,6% sebagai penginduksi nyeri yang diberikan secara intraperitoneal pada mencit. Persentase hambatan nyeri senyawa O-(4-nitrobenzoil)piroksikam dibanding dengan piroksikam yang diberikan dalam 5 dosis (1; 2; 3; 4; 5 mg/kg BB) adalah 24,55%; 34,73%; 46,46%; 57,30%; 71,90% (O-(4-nitrobenzoil)piroksikam), dan 21,90%; 34,51%; 42,92%; 55,97%; 65,48% (piroksikam). Aktivitas analgesik dinyatakan dengan harga ED₅₀ yang ditentukan dari hubungan dosis dengan persentase hambatan nyeri. Dari hasil penelitian didapatkan harga ED₅₀ O-(4-nitrobenzoil)piroksikam adalah 3,265 mg/kgBB dan ED₅₀ piroksikam adalah 3,533 mg/kgBB. Berdasarkan uji statistik tidak ada perbedaan bermakna antara kelompok senyawa O-(4-nitrobenzoil)piroksikam dengan kelompok pembanding (piroksikam), maka dapat disimpulkan bahwa aktivitas analgesik O-(4-nitrobenzoil)piroksikam sebanding dengan piroksikam.

Kata-kata kunci: sintesis; analgesik ; O-(4-nitrobenzoil)piroksikam; *writhing test*.

ABSTRACT

SYNTHESIS OF O-(4-NITROBENZOYL)PIROXICAM AND ANALGESIC ACTIVITY TEST IN MICE (*MUS MUSCULUS*)

Nurdiansyah Kasim

2443006126

Have been synthesized the O-(4-nitrobenzoyl)piroxicam which expected had an analgesic activity higher than piroxicam. The O-(4-nitrobenzoyl)piroxicam was synthesized by acylation reaction and based on *Schotten-Baumann* method. The yield of O-(4-nitrobenzoyl)piroxicam was 53 %. The purity of the product was analyzed by melting point and thin layer chromatography (TLC) test, and also structure identification with UV, IR spectrophotometry, and $^1\text{H-NMR}$ spectroscopy. In this research, the analgesic activity was tested in mice using *writhing test* method with acetic acid 0,6% as pain-inducer via intraperitoneal injection. The pain-inhibition percentage of O-(4-nitrobenzoyl)piroxicam compared to piroxicam in five doses (1; 2; 3; 4; 5 mg/kg bw) was 24,55%; 34,73%; 46,46%; 57,30%; 71,90% (O-(4-nitrobenzoyl)piroxicam), and 21,90%; 34,51%; 42,92%; 55,97%; 65,48% (piroxicam). The analgesic activity results were exhibited as median effective dose (ED_{50}) based on dose versus pain-inhibition activity percentage curve as calculated by probit regression analysis. The results showed that O-(4-nitrobenzoyl)piroxicam had ED_{50} 3,265 mg/kg bw, while piroxicam, as reference, had ED_{50} 3,533 mg/kg bw. Statistics test showed there is no significant different between O-(4-nitrobenzoil)piroxicam group with standart group. It concluded that the analgesic activity of O-(4-nitrobenzoyl)piroxicam was comparable with piroxicam based on statistic test.

Keywords: synthesis; analgesic; O-(4-nitrobenzoyl)piroxicam; *writhing test*.

KATA PENGANTAR

Puji syukur dan terima kasih dipanjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa, karena atas berkat, rahmat, dan petunjuk-Nya, skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.

Menyadari bahwa selama pengerjaan dan penyusunan skripsi ini banyak pihak yang telah mendukung dan memberi bantuan, baik dari dalam maupun dari luar universitas, sehingga pada akhirnya skripsi ini dapat terselesaikan. Pada kesempatan ini saya sampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Prof. Dr. Siswandono, MS., Apt. selaku Pembimbing I dan Dra. Siti Surdijati, MS., Apt. selaku Pembimbing II atas dorongan dan arahan dalam memberikan bimbingan, petunjuk serta saran-saran yang membangun sehingga selesainya skripsi ini.
2. Prof. DR. dr. Irwan Setiabudi, MS., Sp. PK. dan Prof. Dr. H. Bambang Soekardjo, S.U., Apt. sebagai Tim Penguji skripsi yang telah memberikan saran dan masukan berharga guna penyempurnaan skripsi ini.
3. Prof. Dr. J. S. Ami Soewandi selaku Rektor Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya, yang telah memberikan kesempatan pada saya untuk menuntut ilmu dan belajar di Universitas ini.
4. Martha Ervina, S.Si., M.Si, Apt. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
5. Dr. Phil.nat., Elisabeth C. W., S.Si., M.Si., selaku wali studi yang dengan penuh kesabaran dan kasih sayang meluangkan waktunya dalam membimbing, mengarahkan, dan mendengar keluh kesah selama proses skripsi ini.

6. Kepala Laboratorium Farmasi Kedokteran dan Kepala Laboratorium Kimia Klinik Dra. Siti Surdijati, MS., Apt., Kepala Laboratorium Kimia Dasar Dr. Phil.nat., Elisabeth C. W., S.Si., M.Si., dan Bapak Drs. Marcellino Rudyanto, Ph.D., Apt. (Laboratorium Dasar Bersama Universitas Airlangga) yang telah memberikan sarana dan fasilitas dalam melakukan penelitian.
7. Laboran-laboran yang telah membantu kelancaran proses penelitian.
8. Dosen-dosen dan Staf pengajar yang tidak dapat disebutkan satu per satu, atas ilmu pengetahuan, keahlian dan pengalaman yang telah diberikan.
9. Keluarga terkasih atas semua dukungan moral, membantu keuangan dan selalu memanjatkan doa bagi penulis, namun yang terutama adalah cinta kasih dan harapan selama ini.
10. Sahabat senasib seperjuangan Sazkia, Yuli, Poppy, dan Roesma atas hari-hari yang penuh arti.

Akhir kata mengingat bahwa skripsi ini merupakan pengalaman belajar dalam merencanakan, melaksanakan, serta menyusun suatu karya ilmiah, maka disadari masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, kritik dan saran yang bersifat membangun dari semua pihak sangat diharapkan demi kesempurnaan skripsi ini. Semoga skripsi ini dapat memberikan kontribusi yang berguna bagi kepentingan masyarakat.

Surabaya, Mei 2010

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK.....	i
ABSTRACT.....	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR ISI.....	v
DAFTAR LAMPIRAN.....	vii
DAFTAR TABEL.....	viii
DAFTAR GAMBAR.....	x
 BAB	
1 PENDAHULUAN.....	1
2 TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1. Tinjauan tentang Nyeri.....	7
2.2. Tinjauan tentang Analgesik.....	8
2.3. Tinjauan tentang Obat Golongan <i>NSAIDs</i>	10
2.4. Tinjauan tentang Piroksikam.....	12
2.5. Tinjauan tentang Reaksi Asilasi.....	13
2.6. Tinjauan tentang Piridin.....	15
2.7. Tinjauan tentang Rekristalisasi.....	15
2.8. Tinjauan tentang Uji Kemurnian Senyawa Hasil Sintesis.....	17
2.9. Tinjauan tentang Identifikasi Struktur Senyawa Hasil Sintesis.....	19
2.10. Tinjauan tentang Metode Pengujian Aktivitas Analgesik.....	22
2.11. Tinjauan tentang Hewan Coba Mencit (<i>Mus musculus</i>)	25

BAB		Halaman
3	METODE PENELITIAN.....	26
	3.1. Bahan dan Alat Penelitian.....	26
	3.2. Metode Penelitian.....	27
	3.3. Teknik Analisis Data.....	31
	3.4. Bagan Alur Sintesis.....	34
	3.5. Skema Uji Aktivitas Analgesik.....	35
4	HASIL PERCOBAAN DAN BAHASAN.....	36
	4.1. Hasil Percobaan dan Bahasan Sintesis.....	36
	4.2. Hasil Percobaan dan Bahasan Uji Aktivitas Analgesik.....	48
5	SIMPULAN.....	57
	5.1. Simpulan.....	57
	5.2. Alur Penelitian Selanjutnya.....	57
	DAFTAR PUSTAKA.....	58
	LAMPIRAN.....	61

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
A PERHITUNGAN PERSENTASE HASIL SINTESIS.....	61
B PERHITUNGAN BERAT.....	62
C PERHITUNGAN % HAMBATAN NYERI SENYAWA UJI O-(4-NITROBENZOIL) PIROKSIKAM DAN SENYAWA PEMBANDING PIROKSIKAM.....	63
D HASIL UJI HSD ANTARA KELOMPOK UJI O-(4-NITROBENZOIL) PIROKSIKAM, KELOMPOK PEMBANDING PIROKSIKAM, DAN KELOMPOK KONTROL CMC-NA 0,5%.....	64
E HASIL UJI ED ₅₀ SENYAWA O-(4-NITROBENZOIL) PIROKSIKAM.....	69
F HASIL UJI ED ₅₀ SENYAWA PIROKSIKAM.....	72
G SKEMA SINTESIS O-(4-NITROBENZOIL) PIROKSIKAM.....	74
H SERTIFIKAT ANALISIS PIROKSIKAM.....	75
I SERTIFIKAT HEWAN COBA MENCIT (<i>MUS MUSCULUS</i>).....	76

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
4.1. Hasil Pemeriksaan Organoleptis Senyawa Hasil Sintesis.....	36
4.2. Hasil Pemeriksaan Titik Leleh Senyawa Hasil Sintesis.....	37
4.3. Harga Rf Senyawa Pembanding dan Senyawa Hasil Sintesis.....	38
4.4. Karakteristik Spektrum Inframerah Senyawa Piroksikam.....	41
4.5. Karakteristik Spektrum Inframerah Senyawa Hasil Sintesis.....	42
4.6. Karakteristik Spektrum ¹ H-NMR Senyawa Piroksikam.....	44
4.7. Karakteristik Spektrum ¹ H-NMR Senyawa Hasil Sintesis.....	45
4.8. Frekuensi Geliat pada Kelompok Dosis Senyawa Uji (Senyawa Hasil Sintesis), Kelompok Pembanding (Piroksikam), dan Kelompok Kontrol (CMC-Na 0,5 %) Selama 30 Menit.....	49
4.9. Hasil Uji <i>One Way ANOVA</i> Senyawa Uji (Senyawa Hasil Sintesis), Pembanding (Piroksikam), dan Kontrol (CMC-Na 0,5 %).....	49
4.10. Hasil analisis Uji HSD Senyawa Uji (Senyawa Hasil Sintesis), Pembanding (Piroksikam), dan Kontrol (CMC-Na 0,5 %).....	51
4.10. Hasil perhitungan Rata-rata Frekuensi Geliat pada Kelompok Senyawa Uji (Senyawa Hasil Sintesis), dan Kelompok Pembanding (Piroksikam).....	52
4.11. Hasil Perhitungan presentase Hambatan Nyeri pada Kelompok Senyawa Uji (Senyawa Hasil Sintesis) dan Kelompok Pembanding (Piroksikam).....	53

4.12. Nilai ED_{50} Aktivitas Analgesik Senyawa Uji (Senyawa Hasil Sintesis) dan Pembanding (Piroksikam)	53
--	----



DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1.1. Struktur molekul piroksikam dan O-(4-nitrobenzoil) piroksikam.....	4
2.1. Struktur molekul piroksikam.....	12
2.2. Mekanisme Reaksi Asilasi.....	14
2.3. Struktur piridin.....	15
2.4. Skema proses rekristalisasi.....	16
3.1. Bagan alur sintesis.....	34
3.2. Skema uji aktivitas analgesik.....	35
4.1. Pengamatan KLT noda piroksikam dan senyawa hasil sintesis dengan bantuan lampu UV 254 nm.....	38
4.2. Spektrum UV O-(4-nitrobenzoil)piroksikam dalam Pelarut metanol.....	39
4.3. Spektrum UV senyawa piroksikam dalam pelarut metanol.....	40
4.4. Spektrum inframerah piroksikam dalam pelet KBr...	41
4.5. Spektrum inframerah senyawa O-(4-nitrobenzoil) Piroksikam dalam pelet KBr.....	42
4.6. Spektrum ¹ H-NMR dari senyawa piroksikam dalam Pelarut CDCl ₃	43
4.7. Spektrum ¹ H-NMR dari senyawa hasil sintesis dalam pelarut CDCl ₃	44
4.8. Struktur molekul O-(4-nitrobenzoil)piroksikam.....	48
4.9. Reaksi sintesis O-(4-nitrobenzoil)piroksikam.....	48
4.10. Mencit sebelum perlakuan dan mencit setelah perlakuan.....	52