

**SINTESIS O-(3,4-DIKLOROBENZOIL)PIROKSIKAM DAN
UJI AKTIVITAS ANALGESIK TERHADAP MENCIT
(*MUS MUSCULUS*)**



**ELISABETH STEFANIA WATUN
2443006110**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA**

2011

LEMBAR PERSETUJUAN

PUBLIKASI KARYA ILMIAH

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya, dengan judul : **Sintesis O-(3,4-diklorobenzoil) 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, 18 Januari 2011



Elisabeth Stefania Watun

2443006110

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, 18 Januari 2011



Elisabeth Stefania Watun

2443006110

UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA
SURABAYA

**SINTESIS O-(3,4-DIKLOROBENZOIL)PIROKSIKAM DAN
UJI AKTIVITAS ANALGESIK TERHADAP MENCIT
(*MUS MUSCULUS*)**

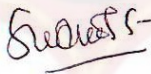
SKRIPSI

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

**OLEH:
ELISABETH STEFANIA WATUN
2443006110**

Telah disetujui pada tanggal 18 Januari 2011 dan dinyatakan LULUS

Pembimbing I



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

ABSTRAK

SINTESIS O-(3,4-DIKLOROBENZOIL)PIROKSİKAM DAN UJI AKTIVITAS ANALGESIK TERHADAP MENCIT (*MUS MUSCULUS*)

Elisabeth Stefania Watun
2443006110

Telah dilakukan penelitian sintesis O-(3,4-diklorobenzoil)piroksikam dan uji aktivitas analgesik terhadap mencit (*Mus musculus*) menggunakan metode *Writhing test*. Sintesis dilakukan dengan mereaksikan piroksikam dengan 3,4-diklorobenzoil klorida dengan pelarut kloroform, dan piridin sebagai basa. Senyawa hasil sintesis diuji kemurniannya dengan penentuan titik lebur dan uji KLT menggunakan 3 eluen yang berbeda kepolarannya, yaitu Kloroform : n-heksan (8 : 2), Etil asetat : n-heksan (1:1), Etil asetat : n-heksan (3 : 7). Identifikasi struktur dilakukan dengan Spektrofotometer Ultraviolet, Inframerah dan spektrometer ¹H-NMR. Hasil uji identifikasi struktur menunjukkan bahwa senyawa hasil sintesis adalah 1,1-dioxido-3-(piridin-2-ilkarbamoi)-2H-benzo[e][1,2]tiazin-4-il 3,4-diklorobenzoat. Senyawa hasil sintesis diuji aktivitas analgesik dengan dosis 1 mg/kg BB; 2 mg/kg BB; 3 mg/kg BB; 4 mg/kg BB; 5 mg/kg BB, sebagai penginduksi nyeri adalah asam asetat 0,6 % dan pembanding piroksikam. Pada kelompok pembanding diberikan suspensi piroksikam dengan dosis yang sama dengan kelompok uji. Pada kelompok kontrol diberikan suspensi CMC-Na 0,5 %. Aktivitas analgesik ditentukan dengan mengamati penurunan jumlah frekuensi geliat kemudian dihitung prosentase hambatan nyeri dan nilai ED₅₀. Hasil penelitian menunjukkan bahwa senyawa 1,1-dioxido-3-(piridin-2-ilkarbamoi)-2H-benzo[e][1,2]tiazin-4-il-3,4-diklorobenzoat mempunyai nilai ED₅₀ analgesik 3,270 mg/kgBB sedangkan ED₅₀ analgesik piroksikam 3,395 mg/kg BB. Berdasarkan uji statistik dapat disimpulkan bahwa aktivitas analgesik senyawa 1,1-dioxido-3-(piridin-2-ilkarbamoi)-2H-benzo[e][1,2]tiazin-4-il 3,4-diklorobenzoat sebanding dengan aktivitas piroksikam.

Kata-kata kunci : sintesis, *Writhing test*, turunan piroksikam, aktivitas analgesik.

ABSTRACT

SYNTHESIS O-(3,4-DICHLOROBENZOYL)PIROXICAM AND ANALGESIC ACTIVITY TEST IN MICE (*MUS MUSCULUS*)

Eisabeth Stefania Watun
2443006110

The research of synthesis O-(3,4-dichlorobenzoyl)piroxicam and analgesic activity test in mice (*Mus musculus*) using the *writhing test* method have done. The synthesis carried out by reacting compound 3,4-dichlorobenzoyl chloride with chloroform, and pyridine as alkali. The purity of synthesized compounds were tested by determining the melting point and TLC tests using three different eluent polarity, there are chloroform : n-hexane (8 : 2), Ethyl acetate : n-hexane (1:1), Ethyl acetate: n-heksan (3 : 7). Identification of structure was done by spectrophotometer Ultraviolet, Infrared and ¹H-NMR spectrometer. Structure identification test results showed that the synthetic products are 1,1-dioxido-3-(pyridin-2-ylcarbamoyl)-2H-benzo[e][1,2]thiazin-4-yl 3,4-dichlorobenzoate. Synthetic products analgesic activity was tested with a dose of 1 mg/kg BW; 2 mg/kg BW; 3 mg/kg BW; 4 mg/kg BW; 5 mg/kg BW, as pain inductor was 0.6% acetic acid and comparison piroxicam (i.p). In the comparison group given a suspension of piroxicam with the same dose as the test group. In the control group given a suspension 0.5% CMC-Na. Analgesic activity is determined by observing the decrease in the amount of stretching frequencies and then calculated the percentage of pain inhibition and ED₅₀ value. The results showed that the compound 1,1-dioxido-3-(pyridin-2-ylcarbamoyl)-2H-benzo[e][1,2]thiazin-4-yl 3,4-dichlorobenzoate have analgesic ED₅₀ value of 3.270 mg/kg BW while piroxicam analgesic ED₅₀ 3.395 mg/kg BW. Based on statistical analysis can be concluded that the analgesic activity of compound 1,1-dioxido-3-(pyridin-2-ylcarbamoyl)-2H-benzo[e][1,2]thiazin-4-yl 3,4-dichlorobenzoate proportional to the activity of piroxicam.

Keywords: Synthesis, *Writhing test*, piroxicam derivatives, analgesic activity.

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur saya panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas berkat penyertaan-Nya sehingga skripsi saya yang berjudul Sintesis O-(3,4-diklorobenzoil)piroksikam dan uji aktivitas analgesik terhadap mencit (*mus musculus*) ini dapat diselesaikan. Adapun tujuan dari penyusunan skripsi ini adalah untuk memenuhi salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi pada Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

Dalam menyelesaikan skripsi ini disadari bahwa skripsi ini tidak akan selesai dengan baik tanpa bimbingan dan bantuan dari berbagai pihak, oleh karena itu pada kesempatan ini, ucapan terima kasih saya sampaikan kepada:

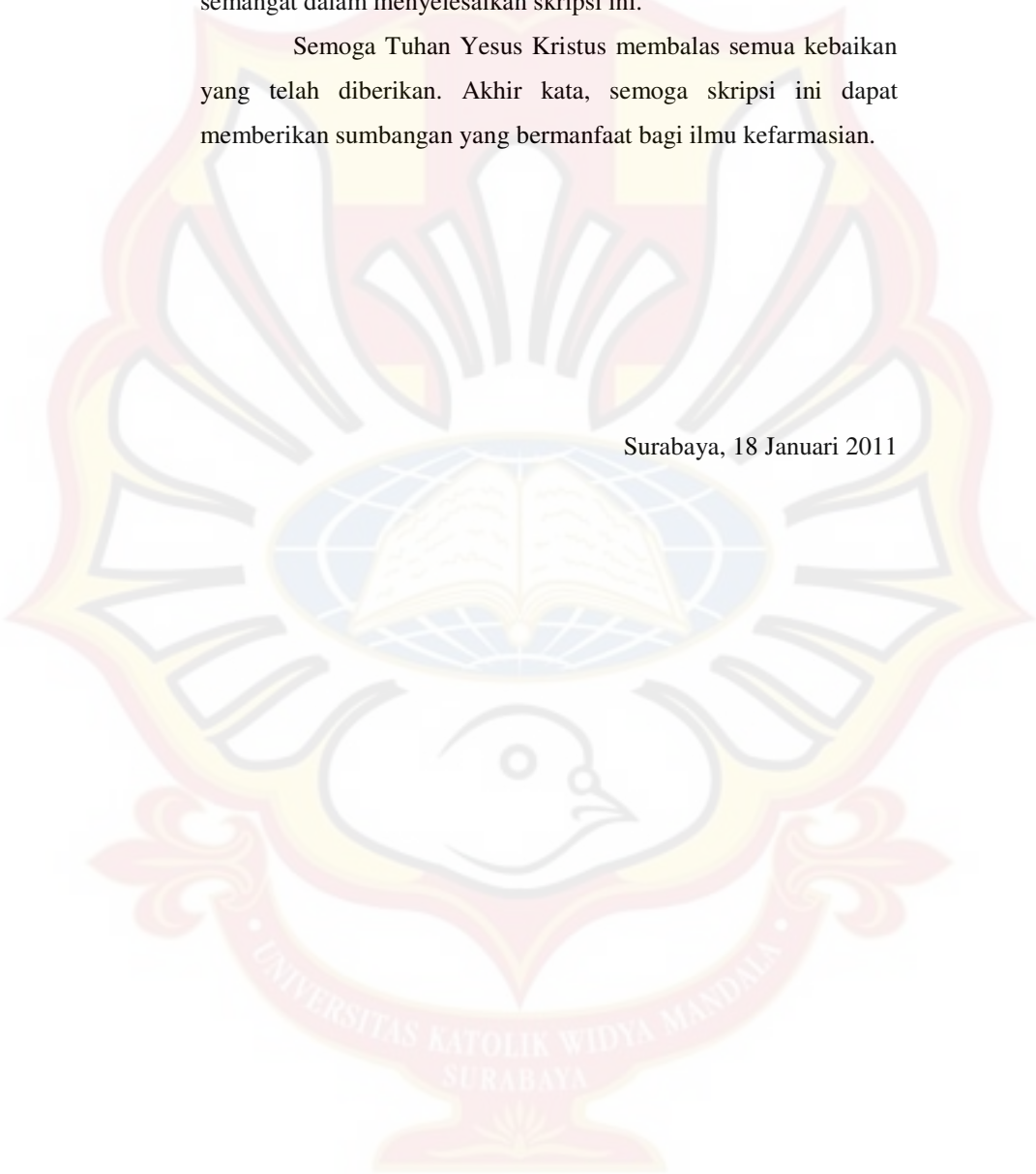
1. Prof. Dr. J.S. Ami Soewandi, MS., Apt., selaku Rektor dan Dra. Martha Ervina, M.Si., Apt., selaku dekan Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya atas fasilitas yang diberikan guna kelancaran penelitian dan penulisan skripsi ini.
2. Prof. Dr. Siswandono, MS., Apt. selaku pembimbing I, yang telah mencurahkan segenap tenaga dan pikiran hingga terselesaikannya skripsi ini.
3. Dr.dr. Endang Isbandiati MS, Sp.FK(K) dan Prof. Dr. H. Bambang Soekardjo, Apt., S. U. selaku dosen penguji yang telah memberikan banyak masukan dan saran hingga skripsi ini dapat terselesaikan.
4. Dr. Phil. Nat. Elisabeth Catherina W., S.Si., M.Si. selaku penasehat akademik yang selalu memberikan bimbingan dan dukungan sampai terselesaikannya skripsi ini.

5. Dra. Siti Surdijati, MS., Apt., selaku kepala Laboratorium Kimia Klinik dan kepala Laboratorium Ilmu Farmasi Kedokteran dan Laboratorium Hewan Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya dan Kepala Laboratorium Dasar Dr. Phil. Nat. Elisabeth Catherina W., S.Si., M.Si. yang telah membantu menyediakan sarana dan fasilitas yang diperlukan selama melakukan penelitian.
6. Laboran-laboran, Mas Rendy, Mas Samsul dan Pak Anang yang telah banyak membantu menyediakan alat-alat selama proses penelitian.
7. Drs. Marcellino Rudyanto, Ph.D., Apt (Laboratorium Dasar Bersama Unair), Pak Syamsul Bahri S.Kom dan Pak Yanto atas sumbangsihnya dalam analisa
8. Bapak dan Ibu dosen di Fakultas Farmasi Unika Widya Mandala Surabaya yang berkenan memberikan saran-saran selama penulisan skripsi ini.
9. Yang tercinta : Ayahanda Mikael, Ibunda Maria, k'Rubo, k'Epi Pulo, serta adik-adikku Peri, Opin, Ina Tekla, dan Latan yang telah memberikan doa, dorongan dan semangat dalam menempuh dan menyelesaikan studi.
10. Seluruh teman-teman Farmasi angkatan 2006, teman-teman seperjuangan Ita, Nina, Sidik, Angel Sist, yang telah banyak membantu hingga terselesaikannya skripsi ini.
11. Yang tersayang : teman-teman di Emilee HSH Liz, Erny gigi, Elda nduti, Mei juragan sandal, dan Enu Ita yang telah memberikan arti persahabatan dan selalu memberikan bantuan dan doa selama penyelesaian skripsi ini.
12. Teman-teman naluri wanita: Yen-yen, Ori ndut, Vero Momo, dan Anthi serta teman-teman Frater: Om Benya (Pace), Mangun,

Wandy, Yonas, Odja, dan Xavee yang selalu setia memberikan semangat dalam menyelesaikan skripsi ini.

Semoga Tuhan Yesus Kristus membalas semua kebaikan yang telah diberikan. Akhir kata, semoga skripsi ini dapat memberikan sumbangan yang bermanfaat bagi ilmu kefarmasian.

Surabaya, 18 Januari 2011



DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK.....	i
ABSTRACT	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR LAMPIRAN.....	viii
DAFTAR TABEL.....	ix
DAFTAR GAMBAR.....	x
DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG.....	xi
BAB	
1 PENDAHULUAN.....	1
2 TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1. Tinjauan tentang Nyeri.....	7
2.2. Tinjauan tentang Analgesik.....	8
2.3. Tinjauan tentang NSAIDs.....	10
2.4. Tinjauan tentang Piroksikam.....	11
2.5. Tinjauan tentang Piridin.....	12
2.6. Tinjauan tentang Reaksi Asilasi.....	12
2.7. Tinjauan tentang Uji Kemurnian Senyawa Hasil Sintesis.....	14
2.8. Tinjauan tentang Identifikasi struktur Senyawa Hasil Sintesis.....	16
2.9. Tinjauan tentang Hewan Coba Mencit.....	20
2.10. Tinjauan tentang Metode Pengujian Aktivitas Analgesik.....	21

BAB		Halaman
3	METODE PENELITIAN.....	24
	3.1. Bahan dan Alat Penelitian.....	24
	3.2. Metode Penelitian.....	25
	3.3. Analisis Data.....	29
	3.4. Skema Kerja.....	31
4	HASIL PERCOBAAN DAN BAHASAN.....	33
	4.1. Hasil Percobaan dan Bahasan Sintesis.....	33
	4.2. Hasil Percobaan dan Bahasan Uji Aktivitas Analgesik.....	46
5	SIMPULAN.....	56
	5.1. Simpulan.....	56
	5.2. Alur Penelitian Selanjutnya.....	56
	DAFTAR PUSTAKA.....	57
	LAMPIRAN.....	60

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
A PERHITUNGAN PROSENTASE HASIL SINTESIS... ..	60
B PERHITUNGAN BERAT.....	61
C PERHITUNGAN PROSENTASE HAMBATAN NYERI SENYAWA HASIL SINTESIS DAN SENYAWA PEMBANDING PIROKSIKAM.....	62
D HASIL UJI HSD ANTARA KELOMPOK SENYAWA UJI, KELOMPOK SENYAWA PEMBANDING PIROKSIKAM DAN KELOMPOK KONTROL CMC-Na 0.5%.....	63
E SERTIFIKAT PIROKSIKAM.....	69
F SKEMA SINTESIS SENYAWA.....	70
G SERTIFIKAT MENCIT (<i>MUS MUSCULUS</i>).....	71

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
4.1. Hasil Pemeriksaan Organoleptis Senyawa Hasil Sintesis	33
4.2. Hasil Pemeriksaan Titik Lebur Senyawa Hasil Sintesis... ..	34
4.3. Harga Rf Senyawa Hasil Sintesis dan Piroksikam.....	35
4.4. Karakteristik Spektrum Inframerah Senyawa Piroksikam	38
4.5. Karakteristik Spektrum Inframerah Senyawa Hasil Sintesis..	39
4.6. Karakteristik Spektrum ¹ H-NMR Senyawa Piroksikam.....	41
4.7. Karakteristik Spektrum ¹ H-NMR Senyawa Hasil Sintesis...	42
4.8. Hasil Pengamatan Frekuensi Geliat Mencit padaKelompok Dosis Senyawa Uji, Kelompok Senyawa Pembanding dan Kelompok Kontrol.....	47
4.9. Hasil Uji <i>one way ANOVA</i> dari Kelompok Senyawa Uji,Seyawa Pembanding dan Kontrol.....	48
4.10. Hasil Analisis Uji HSD Senyawa Uji, SenyawaPembanding dan Kontrol.....	49
4.11. Hasil Perhitungan Rata-rata Frekuensi Geliat padaKelompok Seyawa Uji dan Kelompok Pembanding.....	51
4.12. Hasil Perhitungan Prosentase Hambatan Nyeri pada Kelompok Senyawa Uji dan Kelompok Pembanding.....	51
4.13. Nilai ED50 Aktivitas Analgesik Senyawa Uji dan Pembanding	52

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1.1. Struktur molekul piroksikam dan O-(3,4-diklorobenzoil) piroksikam.....	2
2.1. Struktur molekul senyawa piroksikam.....	10
2.2. Struktur molekul piridin.....	12
2.3. Mekanisme reaksi asilasi.....	13
3.1. Skema sintesis senyawa O-(3,4-diklorobenzoil)piroksikam ..	31
3.2. Skema kerja uji aktivitas analgesik.....	32
4.1 Pengamatan KLT noda piroksikam dan senyawa hasil sintesis dengan bantuan lampu UV 254 nm.....	35
4.2. Spektrum ultraviolet piroksikam dalam pelarut Metanol.....	36
4.3. Spektrum ultraviolet senyawa hasil sintesis dalam pelarut metanol.....	37
4.4. Spektrum inframerah piroksikam dalam pelet KBr.....	38
4.5. Spektrum inframerah senyawa hasil sintesis dalam pelet KBr.....	39
4.6. Spektrum ¹ H-NMR piroksikam dalam CDCl ₃	40
4.7. Spektrum ¹ H-NMR senyawa hasil sintesis dalam CDCl ₃	41
4.8. Struktur kimia senyawa hasil sintesis.....	46
4.9. Mencit sebelum perlakuan dan mencit setelah perlakuan	50
4.10. Penyuntikan secara intraperitoneal	50

DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG

Singkatan		Halaman
R _f	Retardation Faktor Lambang.....	35
λ	Panjang Gelombang.....	37
nm	Nanometer.....	44

