

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



**POPPY LISTIYA YENNI
2443006079**

**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-Bromobenzoil) 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, 08 Mei 2010



Poppy Listiya Yenni

2443006079

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, 08 Mei 2010



Poppy Listiya Yenni

2443006079



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

SKRIPSI

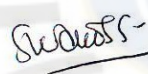
Diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan
untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi
di Fakultas Farmasi Unika Widya Mandala Surabaya

OLEH:
POPPY LISTIYA YENNI
2443006079

Telah disetujui pada tanggal 08 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-BROMOBENZOIL)PIROKSIKAM DAN UJI AKTIVITAS ANALGESIK TERHADAP MENCIT (*MUS MUSCULUS*)

Poppy Listiya Yenni
2443006079

Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan senyawa hasil sintesis yaitu O-(4-bromobenzoil)piroksikam yang akan diuji aktivitas analgesiknya pada mencit. Sintesis O-(4-bromobenzoil)piroksikam diperoleh dengan mereaksikan piroksikam dengan O-(4-bromobenzoil) klorida berdasarkan metode *Schotten-Baumann*. Senyawa hasil sintesis yang diperoleh diuji organoleptis, diuji kemurniannya dengan menggunakan uji titik leleh dan Kromatografi Lapis Tipis (KLT), selanjutnya dilakukan identifikasi struktur dengan menggunakan spektrofotometer ultraviolet, spektrofotometer inframerah dan spektrometer $^1\text{H-NMR}$. Kemudian senyawa hasil sintesis dan pembanding diuji aktivitas analgesik menggunakan metode *writhing test* terhadap mencit pada senyawa O-(4-bromobenzoil)piroksikam dan senyawa pembandingnya piroksikam dengan menggunakan 5 dosis yaitu : 1; 2; 3; 4; 5 mg/kgBB, sedangkan sebagai kontrol diberikan CMC-Na 0,5%. Masing-masing dosis menggunakan 5 ekor mencit yang diinjeksi secara intraperitoneal dan sebagai penginduksi nyeri digunakan asam asetat 0,60%. Respon nyeri yang berupa konstiksi abdominal diamati setiap 5 menit setelah disuntik asam asetat selama 30 menit. Aktivitas analgesik dinyatakan sebagai ED_{50} . O-(4-bromobenzoil)piroksikam mempunyai aktivitas analgesik yang dinyatakan dalam ED_{50} yaitu 3,27 mg/kg BB, sedangkan piroksikam sebagai pembanding mempunyai ED_{50} sebesar 3,50 mg/kgBB, yang berarti senyawa O-(4-bromobenzoil)piroksikam mempunyai aktivitas analgesik lebih tinggi dari piroksikam. Berdasarkan uji statistik perbedaan tersebut tidak bermakna, sehingga aktivitas analgesik senyawa O-(4-bromobenzoil)piroksikam sebanding dengan piroksikam.

Kata-kata kunci : Sintesis, O-(4-bromobenzoil)piroksikam, *Schotten-Baumann*, *Writhing test*.

ABSTRACT

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

Poppy Listiya Yenni
2443006079

This observation is done to get material synthesis of O-(4-bromobenzoyl)piroxicam which will be tested its analgesic activity in mice. Synthesis O-(4-bromobenzoyl)piroxicam was carried out by reacting piroksikam with O-(4-bromobenzoyl)chloride based on *Schotten-Baumann* method. The analysis of the synthesized products were organoleptic test, purity test were determined by melting point and Thin Layer Chromatography (TLC), followed by structure identification using Ultraviolet spectrophotometer, Infrared spectrophotometer and $^1\text{H-NMR}$ spectrometer. Then, analgesic activity test using writhing test in mice is done toward O-(4-bromobenzoyl)piroxicam and piroxicam as the control group which was given in 5 doses: 1; 2; 3; 4; 5 mg/kg BW, and the control group is given CMC-Na 0,5%. Each dose uses 5 mice which are injected intraperitoneally and acetic acid 0,60% is used as pain-induction. The response of drug-treated animals measured every 5 minutes after injection of acetic acid for 30 minutes period. The results of analgesic activity are exhibited as median effective dose (ED_{50}). The O-(4-bromobenzoyl)piroxicam had analgesic activity represented by ED_{50} 3,27 mg/kg BW, and piroxicam as reference had ED_{50} 3,50 mg/kg mg BW, In conclusion, it could be said that the analgesic activity of O-(4-bromobenzoyl)piroxicam was comparable with pioxicam based on statistic test.

Key words : Synthesis, O-(4-bromobenzoyl)piroxicam, Schotten-Baumann, Writhing test.

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur dipanjatkan kehadiran Tuhan Yang Maha Esa atas berkat dan rahmatNya, penulisan skripsi yang berjudul “Sintesis O-(4-bromobenzoil)piroksikam dan uji aktivitas analgesik pada mencit (*Mus musculus*)” ini dapat diselesaikan dengan baik. Penulisan skripsi ini ditujukan untuk memenuhi salah satu syarat dalam mencapai gelar Sarjana Farmasi pada Fakultas Farmasi, Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

Keberhasilan dalam menyelesaikan penulisan skripsi ini tidak terlepas dari bantuan dan dukungan baik secara moral, spiritual dan material dari berbagai pihak. Pada kesempatan ini, dengan segala ketulusan dan kerendahan hati, disampaikan ucapan terima kasih kepada:

1. Prof. Dr. Siswandono, MS., Apt., dan Dra. Siti Surdijati, MS., Apt., selaku pembimbing yang telah banyak memberikan petunjuk, saran dan nasehat serta dengan penuh kesabaran meluangkan waktu, tenaga dan pikirannya selama penulisan skripsi ini.
2. Dra. Monica W. Setiawan, M. Sc., Apt., dan Angelica Kresnamurti, S.Si., Apt., selaku dosen penguji yang telah banyak memberikan saran dan masukan untuk penyempurnaan skripsi ini.
3. Prof. Dr. J. S. Ami Soewandi selaku Rektor Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya atas sarana dan prasarana yang telah disediakan.
4. Martha Ervina, S.Si., M.Si., Apt., selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
5. Dra. Siti Surdijati, MS., Apt., selaku wali studi yang telah membimbing dan memberi saran-saran serta nasehat yang sangat berarti selama 4 tahun masa perkuliahan sebagai mahasiswa

Fakultas Farmasi, Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

6. Seluruh dosen Fakultas Farmasi yang tak dapat disebutkan satu per satu untuk segala ilmu pengetahuan yang telah diberikan.
7. Kepala Laboratorium Farmasi Kedokteran Dra. Siti Surdijati, M.S., Apt., Kepala Laboratorium Kimia Klinik Dra. Siti Surdijati, M.S., Apt., dan Kepala Laboratorium Kimia Dasar Dr. Phil. Nat. E. Catherine. W. S.Si., M.Si., yang telah memberikan sarana dan fasilitas dalam melakukan penelitian.
8. Laboran-laboran: Mas Rendy, Mas Anto, Pak Anang, Pak Samsul yang telah banyak membantu kelancaran proses penelitian, serta doa dan dukungannya.
9. Drs. Marcellino Rudyanto, Ph.D., Apt (Laboratorium Dasar Bersama Unair), Pak Syamsul Bahri S.Kom dan Pak Yanto atas sumbangsihnya dalam analisa dan penyediaan hewan coba.
10. Seluruh staf tata usaha Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala yang telah banyak membantu dalam banyak hal demi terselesaikannya naskah skripsi ini.
11. Bapak dan Ibu tercinta (Alm. Heppy Sukaryadji dan Sutiyah), beserta kakak-kakak (mas Aji, mbak Yuning, mas Uli dan mbak List) yang selalu memberikan kasih sayang, dukungan, motivasi dan doanya.
12. Sahabat dan teman seperjuanganku : Roesma, Yuli, Sazkia, Nurdin, Dian, Sidiq dan juga teman-teman lain yang telah menyemangati dan membantu saya dalam menyelesaikan skripsi ini.
13. Teman-teman kos Dinoyo Baru Utara no.08 atas pengertian dan dukungan doa selama penelitian skripsi ini.
14. Catur Hari P. yang dengan sabar senantiasa memotivasi,

memberikan semangat sehingga skripsi ini dapat terselesaikan tepat waktu.

Skripsi ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu saran dan kritik dari semua pihak sangat diharapkan untuk menyempurnakan skripsi ini.

Akhir kata dengan segala kerendahan hati, semoga hasil penelitian ini dapat memberikan sumbangan yang bermanfaat bagi kepentingan masyarakat luas pada umumnya dan bagi perkembangan ilmu pengetahuan pada khususnya.

Surabaya, Mei 2010



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 Obat Golongan NSAIDs.....	9
2.4. Tinjauan tentang Piroksikam.....	11
2.5. Tinjauan tentang Piridin.....	12
2.6. Tinjauan tentang Reaksi Asilasi.....	13
2.7. Tinjauan tentang Rekristalisasi.....	14
2.8. Tinjauan tentang Uji Kemurnian Senyawa Hasil Sintesis.....	16
2.9. Tinjauan tentang Identifikasi Struktur Senyawa Hasil Sintesis.....	18
2.10. Tinjauan tentang Metode Pengujian Aktivitas Analgesik.....	20
2.11. Tinjauan tentang Hewan Coba Mencit.....	24

BAB		Halaman
3	METODE PENELITIAN.....	25
	3.1. Bahan dan Alat Penelitian.....	25
	3.2. Metode Penelitian.....	26
	3.3. Rancangan Hasil Penelitian.....	31
	3.4. Teknik Analisis Data.....	31
	3.5. Penentuan Persentase Hambatan Nyeri.....	32
	3.6. Penentuan Nilai ED ₅₀	32
	3.7. Sema Kerja.....	33
4	HASIL PERCOBAAN DAN BAHASAN.....	35
	4.1. Hasil Percobaan dan Bahasan Sintesis.....	35
	4.2. Hasil Percobaan dan Bahasan Uji Aktivitas Analgesik.....	49
5	SIMPULAN.....	59
	5.1. Simpulan.....	59
	5.2. Alur Penelitian Selanjutnya.....	59
	DAFTAR PUSTAKA.....	60
	LAMPIRAN.....	64

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran		Halaman
A	PERHITUNGAN PERSENTASE HASIL SINTESIS.....	64
B	PERHITUNGAN BERAT.....	65
C	PERHITUNGAN PERSENTASE HAMBATAN NYERI.....	66
D	HASIL UJI HSD ANTARA KELOMPOK UJI O-(4-BROMOBENZOIL) PIROKSIKAM, KELOMPOK PEMBANDING PIROKSIKAM DAN KELOMPOK KONTROL CMC-NA 0,5%...	67
E	HASIL UJI ED ₅₀ SENYAWA PIROKSIKAM..	72
F	HASIL UJI ED ₅₀ SENYAWA O-(4-BROMO BENZOIL)PIROKSIKAM.....	75
G	SKEMA SINTESIS SENYAWA O-(4-BROMO BENZOIL)PIROKSIKAM.....	78
H	SERTIFIKAT PIROKSIKAM.....	79
I	SERTIFIKAT HEWAN COBA MENCIT (<i>MUS MUSCULUS</i>).....	80

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
4.1. Hasil Pemeriksaan Organoleptis Senyawa Hasil Sintesis.....	35
4.2. Hasil Pemeriksaan Titik Leleh Senyawa Hasil Sintesis.....	36
4.3. Harga Rf Senyawa Pembanding dan Senyawa Hasil Sintesis.....	37
4.4. Karakteristik Spektrum Inframerah Senyawa Hasil Sintesis.....	40
4.5. Karakteristik Spektrum Inframerah Piroksikam.....	41
4.6. Karakteristik Spektrum ¹ H-NMR Senyawa Hasil Sintesis.....	43
4.7. Karakteristik Spektrum ¹ H-NMR Piroksikam.....	44
4.8. Hasil Pengamatan Frekuensi Goliat Mencit pada Kelompok Dosis Senyawa Uji O-(4-Bromobenzoil) Piroksikam, Senyawa Pembanding (Piroksikam) dan Kelompok Kontrol CMC-Na 0,5%.....	51
4.9. Hasil Uji <i>One Way Anova</i> dari Kelompok Senyawa Uji O-(4-Bromobenzoil)piroksikam, Senyawa Pembanding Piroksikam dan Kontrol CMC-Na 0,5%.....	52
4.10. Hasil Analisis Uji HSD Senyawa Uji O-(4-Bromo benzoil)piroksikam, Senyawa Pembanding Piroksikam dan Kelompok Kontrol CMC-Na 0,5%.....	53
4.11. Hasil Perhitungan Persentase Hambatan Nyeri pada Kelompok Senyawa Uji O-(4-Bromobenzoil) piroksikam dan Kelompok Pembanding Piroksikam.....	54
4.12. Nilai ED ₅₀ Aktivitas Analgesik Senyawa Uji dan Pembanding (Piroksikam).....	55

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1.1. Struktur molekul piroksikam dan O-(4-bromobenzoil)piroksikam.....	4
2.1. Biosíntesis prostaglandin.....	10
2.2. Struktur molekul piroksikam.....	11
2.3. Struktur molekul piridin.....	12
2.4. Mekanisme reaksi asilasi.....	13
2.5. Skema proses rekristalisasi.....	15
3.1. Skema sintesis O-(4-bromobenzoil)piroksikam.....	33
3.2. Skema kerja uji aktivitas analgesik.....	34
4.1. Pengamatan KLT noda piroksikam dan senyawa hasil sintesis dengan bantuan lampu UV 254 nm.....	37
4.2. Spektrum ultraviolet senyawa hasil sintesis dalam pelarut metanol.....	38
4.3. Spektrum ultraviolet piroksikam dalam pelarut metanol.....	39
4.4. Spektrum inframerah senyawa hasil sintesis dalam pelet KBr.....	40
4.5. Spektrum inframerah piroksikam dalam pelet KBr.....	41
4.6. Spektrum ¹ H-NMR senyawa hasil sintesis dalam CDCl ₃	43
4.7. Spektrum ¹ H-NMR piroksikam dalam CDCl ₃	44
4.8. Struktur molekul O-(4-bromobenzoil)piroksikam.....	49
4.9. Mencit sebelum dan setelah perlakuan.....	50
4.10. Penyuntikan secara intraperitoneal.....	50

DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG

Singkatan		Halaman
HKSA	Hubungan Kuantitatif Struktur Aktivitas.....	3
Rf	<i>Retardation factor</i>	18
nm	Nanometer.....	18
λ	Panjang gelombang.....	38

