

**PENGARUH PENAMBAHAN SUBSTITUEN KLOORO
PADA SENYAWA N-FENIL-N'-BENZOILTHIOUREA
TERHADAP EFEK ANALGESIK PADA MENCIT**



MEILIA PUSPITA SARI

2443004117

**FAKULTAS FARMASI
UNIKA WIDYA MANDALA SURABAYA**

2010

**LEMBAR PERSETUJUAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Demi perkembangan ilmu pengetahuan saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya, dengan judul : Pengaruh Penambahan Substituen Kloro pada Senyawa *N*-fenil-*N'*-benzoilthiourea terhadap Efek Analgesik pada Mencit untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu Digital Labrary 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.

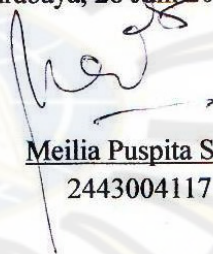
Surabaya, 28 Juni 2010

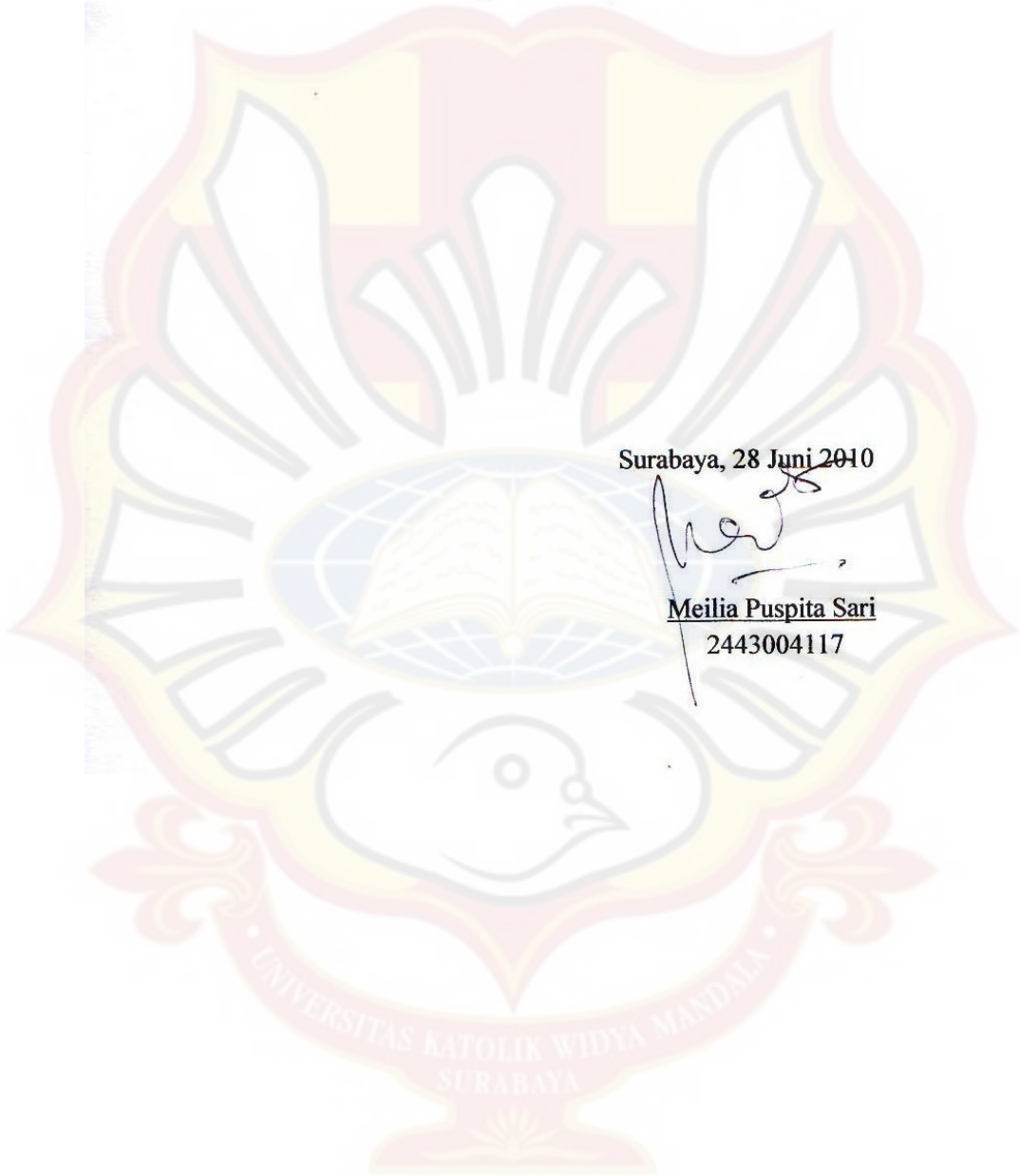


Meilia Puspita Sari
2443004117

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, 28 Juni 2010


Meilia Puspita Sari
2443004117



**PENGARUH PENAMBAHAN SUBSTITUEN KLOORO PADA
SENYAWA *N*-FENIL-*N'*-BENZOILTHIOUREA TERHADAP EFEK
ANALGESIK PADA MENCIT**

SKRIPSI


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


OLEH:
MEILIA PUSPITA SARI
2443004117

Telah disetujui pada tanggal 28 Juni 2010 dan dinyatakan LULUS

Pembimbing I,

Pembimbing II,


Prof. Dr. Tunak Bodiati, M.Si., Apt
NIK. 241.LB.0067


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

UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA
SURABAYA

ABSTRAK

PENGARUH PENAMBAHAN SUBSTITUEN KORO PADA SENYAWA *N*-FENIL-*N'*-BENZOILTHIOUREA TERHADAP EFEK ANALGESIK PADA MENCIT

Meilia Puspita Sari
2443004117

Telah dilakukan penelitian terhadap efek analgesik pada senyawa turunan *N*-fenil-*N'*-benzoilthiourea pada mencit putih jantan. Pengujian terhadap efek analgesik dilakukan dengan metode *writhing test*. Hewan coba yang digunakan dibagi ke dalam sembilanbelas kelompok, masing-masing terdiri dari lima ekor mencit putih jantan. Kelompok kontrol diberi larutan CMC-Na 0,5% b/v secara intraperitoneal, kelompok perlakuan diberi suspensi senyawa *N*-fenil-*N'*-benzoilthiourea, *N*-(2-*klorobenzoil*)-*N'*-fenilthiourea, *N*-(3-*klorobenzoil*)-*N'*-fenilthiourea, *N*-(4-*klorobenzoil*)-*N'*-fenilthiourea, dalam larutan CMC-Na 0,5% b/v yang dibedakan menjadi 4 dosis yaitu: 1; 2,5; 5 dan 10 mg/kgBB sebanyak 0,5 ml/kgBB secara intraperitoneal dan kelompok pembandingan diberi suspensi natrium diklofenak 5 dan 10 mg/kgBB dalam larutan CMC-Na 0,5% b/v sebanyak 0,5 ml/kgBB secara intraperitoneal. Waktu reaksi yang terjadi pada saat mencit menggeliat setelah pemberian stimulus nyeri berupa asam asetat 0,6% b/v. Hasil analisis statistik dengan anova rambang lugas dan HSD menunjukkan bahwa senyawa *N*-(2-*klorobenzoil*)-*N'*-fenilthiourea, *N*-(3-*klorobenzoil*)-*N'*-fenilthiourea, *N*-(4-*klorobenzoil*)-*N'*-fenilthiourea mempunyai efek analgesik dibandingkan dengan kelompok kontrol dan ada korelasi yang bermakna antara peningkatan dosis senyawa uji dengan peningkatan efek analgesik yang ditimbulkannya ($r_{hitung} > r_{tabel}$).

Kata-kata kunci : analgesik; turunan *N*-fenil-*N'*-benzoilthiourea; *writhing test*.

ABSTRACT

INFLUENCE OF ADDITION SUBSTITUENT CLORO AT N-FENIL-N'-BENZOILTHIOUREA DERIVATES AS ANALGESIC EFFECT IN MICE

Meilia Puspita Sari
2443004117

The analgesic effect of *N*-fenil-*N'*-benzoilthiourea derivate in male albino mice has been studied. The analgesic activity was tested using *writhing test* method. The animals were grouped into nineteen groups which consisted of five mice, respectively. A suspension of CMC-Na 0,5% w/v was administered intraperitoneal to the control group. A suspension of *N*-fenil-*N'*-benzoilthiourea, *N*-(2-*klorobenzoil*)-*N'*-fenilthiourea, *N*-(3-*klorobenzoil*)-*N'*-fenilthiourea, *N*-(4-*klorobenzoil*)-*N'*-fenilthiourea in CMC-Na 0,5% w/v solution which was divided in 4 dose: 1; 2,5; 5 and 10 mg/kgbw respectively, were given to treated group, by the same route and volume of administration as the control group, and the standard group was given a suspension of sodium diklofenac 5 and 10 mg/kgbw in CMC-Na 0,5% w/v solution by intraperitoneal route at volume 0,5 ml/kgbw. When the mice writhing, after giving stimulation as a acetic acid 0,6% w/v was called reaction time. The result of statistic analysis using *one way anova* showed that *N*-(2-*klorobenzoil*)-*N'*-fenilthiourea, *N*-(3-*klorobenzoil*)-*N'*-fenilthiourea, *N*-(4-*klorobenzoil*)-*N'*-fenilthiourea possessed analgesic effect as compared to the control group, and there was significant correlation between the increased dose and the increased analgesic effect ($r_{\text{calculation}} > r_{\text{table}}$).

Key words: analgesic, *N*-fenil-*N'*-benzoilthiourea derivates, *writhing test*.

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kehadiran Allah SWT atas berkat, rahmat serta bimbingan-Nya, penyusunan skripsi ini dapat terselesaikan. Skripsi yang berjudul “Pengaruh Penambahan Substituen Kloro pada Senyawa *N*-fenil-*N'*-benzothiourea sebagai Efek Analgesik terhadap Mencit” ini disusun dan diajukan untuk memenuhi salah satu persyaratan guna memperoleh gelar Sarjana Farmasi pada Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

Skripsi ini dapat terselesaikan dengan tidak lepas dari bantuan, bimbingan, serta dukungan dari berbagai pihak baik spiritual, moril dan materiil. Oleh karena itu dalam kesempatan ini, dengan segala ketulusan dan kerendahan hati, disampaikan rasa terima kasih sebesar-besarnya kepada :

1. Allah SWT yang telah menyertai saya dalam penyusunan naskah skripsi ini.
2. Prof. Dr. Tutuk Budiati, MS., Apt selaku Dosen Pembimbing I yang dengan segala kesabaran dan pengertiannya telah membimbing, memberikan banyak pengarahan, masukan, serta mengajarkan banyak hal sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik. Terima kasih atas kebijaksanaan, semangat, serta dukungan untuk selalu optimis.
3. Dra. Siti Surdijati, MS., Apt selaku Dosen Pembimbing II sekaligus Kepala laboratorium Farmasi Kedokteran Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah meluangkan waktunya untuk memberikan bimbingan dan pengarahan, dalam proses penyelesaian skripsi ini.
4. Dra. Monica W. Setiawan, MS., Apt dan Angelica Kresnamurti, S.Si., Apt selaku Dosen Penguji yang telah memberikan kritik dan saran-saran yang berguna bagi penyusunan skripsi ini.

5. Martha Ervina, S.Si., M.Si., Apt selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala sekaligus Dosen Wali kedua yang telah memberikan masukan dalam penyusunan naskah skripsi ini.
6. Lanny Hartanti, M.Si., selaku Dosen Wali yang selalu memberikan dukungan, masukan, motivasi, dan pengarahan dari awal hingga akhir perkuliahan.
7. Prof. Dr. H. Bambang Soekardjo, Apt., S.U. yang telah membantu memberikan masukan dan meluangkan waktu untuk berdiskusi guna penyempurnaan penyusunan naskah ini.
8. Seluruh Dosen Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah berkenan memberikan bekal ilmu.
9. Seluruh Staf Tata Usaha dan Staf laboran Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah banyak membantu dan mengarahkan proses penyelesaian skripsi ini.
10. Mama, papa, kakak dan adek tercinta yang telah memberikan dukungan, motivasi, doa, semangat dan juga bantuannya baik moril, materiil ataupun spiritual dalam penyusunan dan pembuatan skripsi ini.
11. Seluruh teman-teman baik, yakni : Qiqi, Jeje, Nui, Astri, Herlin, Wisnu, Aang, Yusuf, Komang, Budi, Serly Soesetyo, Erni serta teman seperjuangan Ricka, Ipong, Rani, Lis, yang turut membantu dan mendukung penyelesaian skripsi ini.

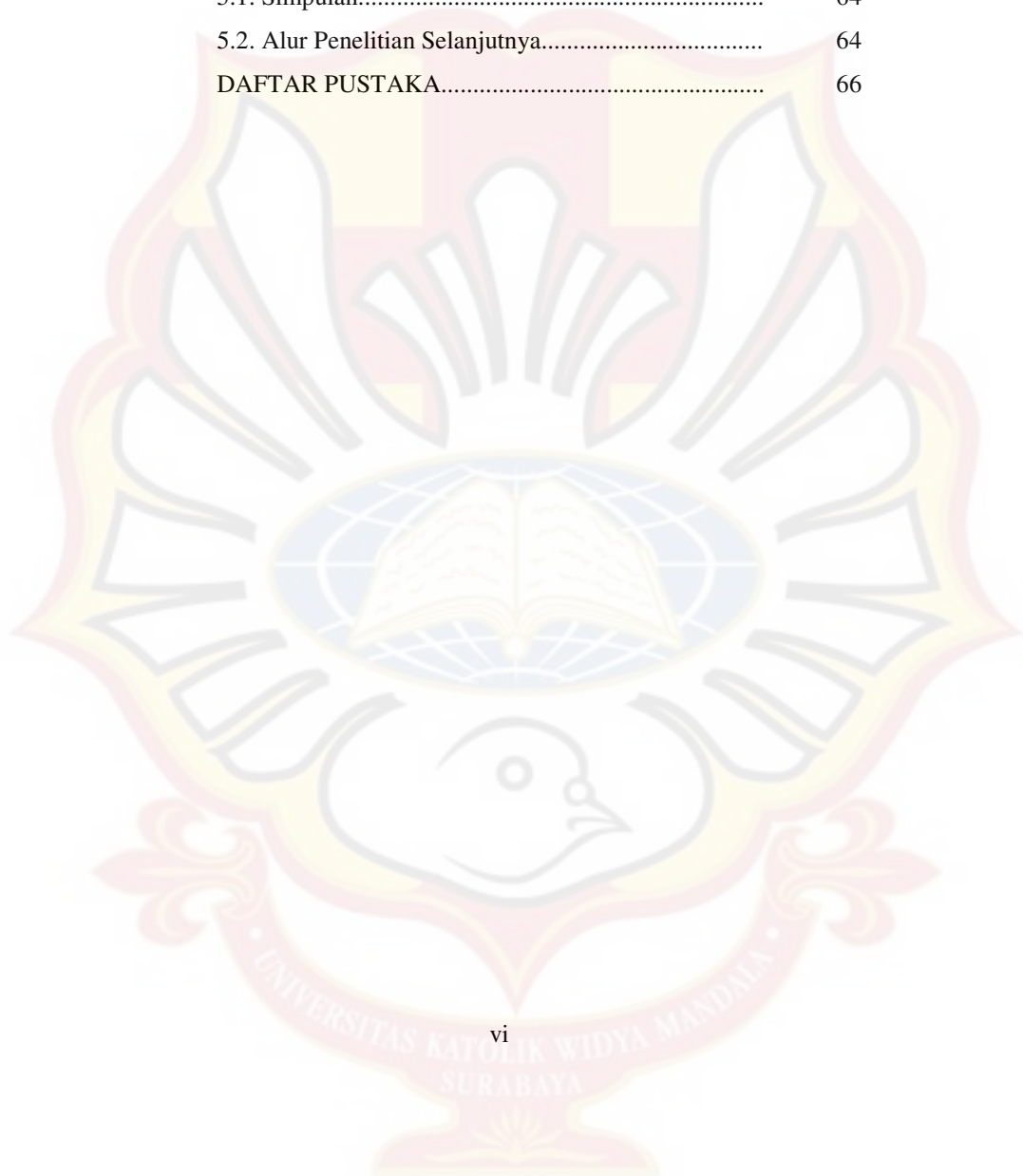
Demikian skripsi ini persembahkan untuk almamater tercinta Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya, semoga skripsi ini dapat memberikan informasi dan manfaat untuk penelitian berikutnya. Akhir kata, dapat disadari bahwa skripsi ini jauh dari sempurna, maka sangat diharapkan saran dan kritik yang membangun untuk penyempurnaan skripsi ini. Terima kasih.

Surabaya, 28 Juni 2010

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK.....	i
ABSTRACT.....	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR ISI.....	v
DAFTAR LAMPIRAN.....	vii
DAFTAR TABEL.....	ix
DAFTAR GAMBAR.....	xi
BAB	
1 PENDAHULUAN.....	1
2 TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Tinjauan tentang Nyeri.....	7
2.2. Tinjauan tentang Analgesik.....	8
2.3. Tinjauan tentang Turunan Benzoilthiourea.....	14
2.4. Tinjauan tentang Uji Kemurnian Senyawa Uji Hasil Sintesis.....	16
2.5. Tinjauan tentang Identifikasi Senyawa Hasil Sintesis.....	19
2.6. Tinjauan tentang Metode Pengujian Aktivitas Analgesik.....	21
2.7. Tinjauan tentang ED ₅₀	24
2.8. Tinjauan tentang Hewan Coba.....	25
2.9. Tinjauan tentang Natrium Diklofenak.....	26
3 METODE PENELITIAN	
3.1. Bahan dan Alat Penelitian.....	27
3.2. Rancangan Penelitian.....	28
3.3. Analisis Senyawa Uji Hasil Sintesis.....	29
3.4. Prosedur Uji Aktivitas Analgesik.....	31

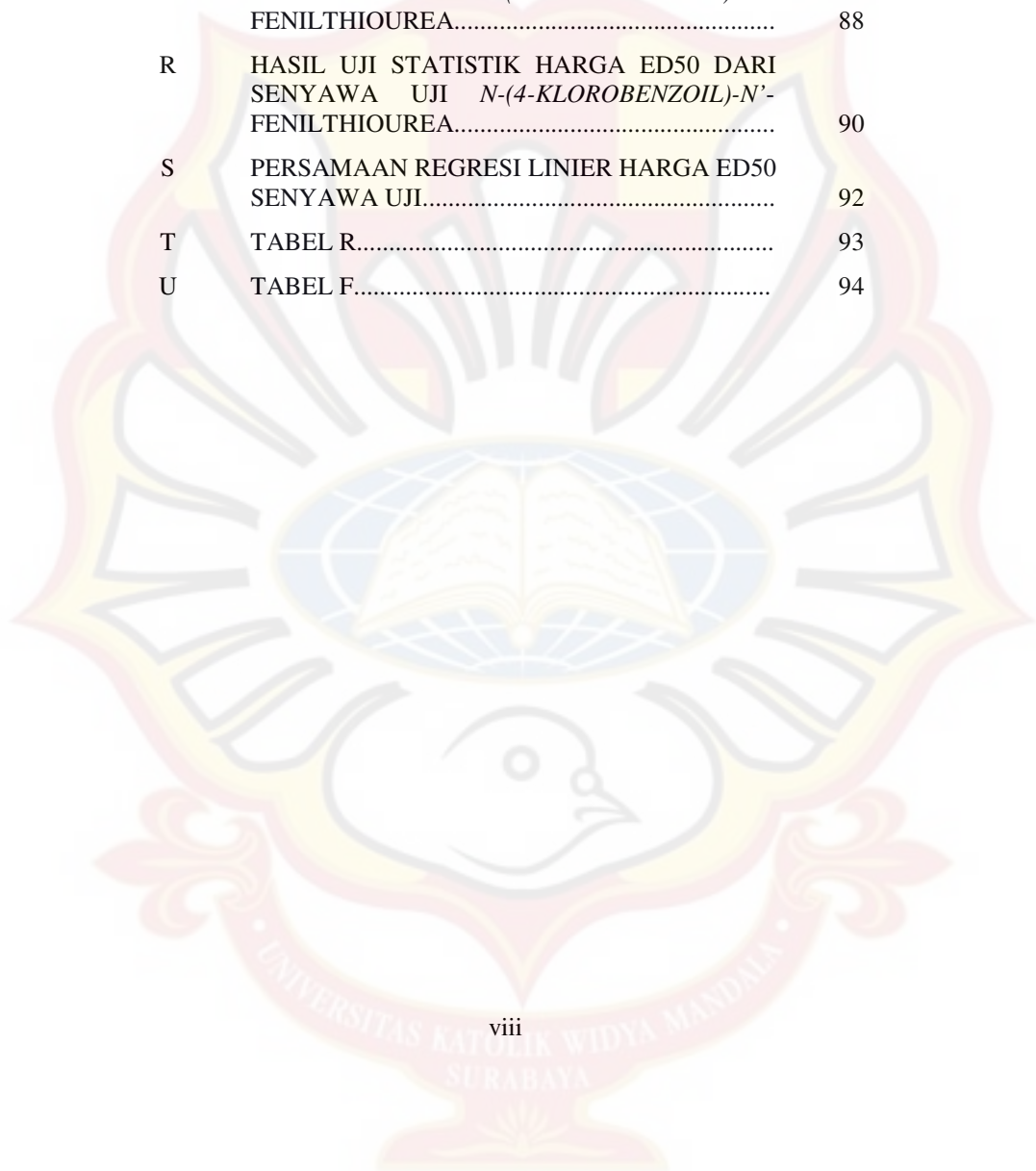
3.5. Analisis Data.....	37
4 HASIL PERCOBAAN DAN BAHASAN	
4.1. Analisis Senyawa Uji Hasil Sintesis.....	40
4.2. Hasil Uji Aktivitas Analgesik.....	53
4.3. Hasil Analisis Data.....	55
5 SIMPULAN	
5.1. Simpulan.....	64
5.2. Alur Penelitian Selanjutnya.....	64
DAFTAR PUSTAKA.....	66



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran		Halaman
A	SERTIFIKAT MENCIT.....	70
B	PEMBERIAN DOSIS DAN VOLUME PEMBERIAN SENYAWA UJI.....	71
C	PERHITUNGAN R_f PADA UJI KROMATOGRAFI LAPIS TIPIS.....	72
D	PERHITUNGAN KONSENTRASI SPEKTRUM ULTRAVIOLET.....	73
E	SPEKTRUM INFRAMERAH SENYAWA <i>N</i> -FENIL- <i>N'</i> -BENZOILTHIOUREA.....	74
F	SPEKTRUM INFRAMERAH SENYAWA <i>N</i> -(2-KLOROBENZOIL)- <i>N'</i> -FENILTHIOUREA....	75
G	SPEKTRUM INFRAMERAH SENYAWA <i>N</i> -(3-KLOROBENZOIL)- <i>N'</i> -FENILTHIOUREA....	76
H	SPEKTRUM INFRAMERAH SENYAWA <i>N</i> -(4-KLOROBENZOIL)- <i>N'</i> -FENILTHIOUREA....	77
I	DATA ANOVA KELOMPOK SENYAWA UJI DAN KELOMPOK KONTROL.....	78
J	HASIL PERHITUNGAN PERSENTASE HAMBATAN NYERI PADA SENYAWA <i>N</i> -FENIL- <i>N'</i> -BENZOILTHIOUREA.....	79
K	HASIL PERHITUNGAN PERSENTASE HAMBATAN NYERI PADA SENYAWA <i>N</i> -(2-KLOROBENZOIL)- <i>N'</i> -FENILTHIOUREA....	80
L	HASIL PERHITUNGAN PERSENTASE HAMBATAN NYERI PADA SENYAWA <i>N</i> -(3-KLOROBENZOIL)- <i>N'</i> -FENILTHIOUREA....	81
M	HASIL PERHITUNGAN PERSENTASE HAMBATAN NYERI PADA SENYAWA <i>N</i> -(4-KLOROBENZOIL)- <i>N'</i> -FENILTHIOUREA....	82
N	HASIL PERHITUNGAN PERSENTASE HAMBATAN NYERI PADA PEMBANDING (NATRIUM DIKLOFENAK).....	83

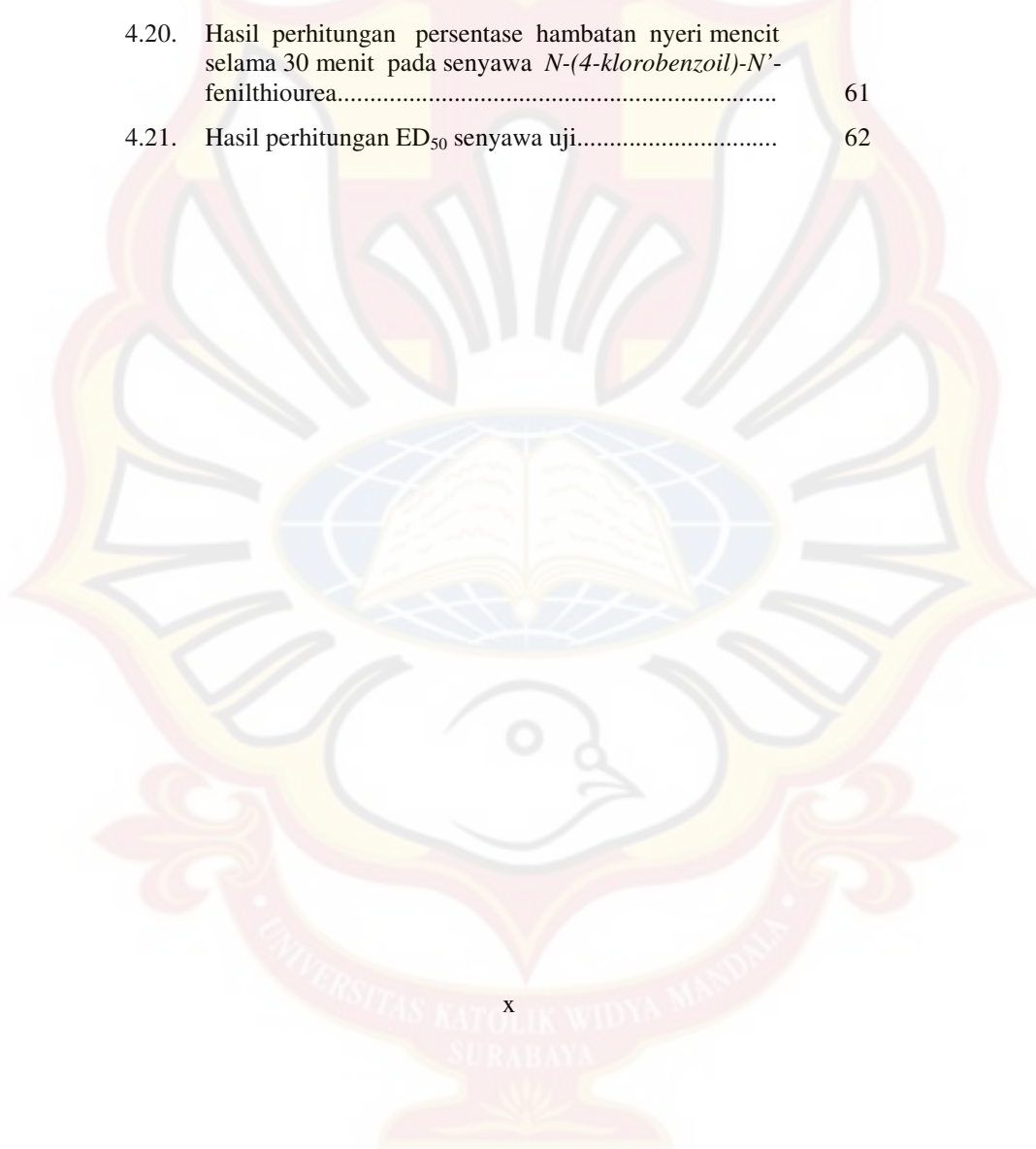
Lampiran		Halaman
O	HASIL UJI STATISTIK HARGA ED ₅₀ DARI SENYAWA UJI <i>N</i> -FENIL- <i>N'</i> -BENZOIL THIOUREA.....	84
P	HASIL UJI STATISTIK HARGA ED ₅₀ DARI SENYAWA UJI <i>N</i> -(2-KLOROBENZOIL)- <i>N'</i> -FENILTHIOUREA.....	86
Q	HASIL UJI STATISTIK HARGA ED ₅₀ DARI SENYAWA UJI <i>N</i> -(3-KLOROBENZOIL)- <i>N'</i> -FENILTHIOUREA.....	88
R	HASIL UJI STATISTIK HARGA ED ₅₀ DARI SENYAWA UJI <i>N</i> -(4-KLOROBENZOIL)- <i>N'</i> -FENILTHIOUREA.....	90
S	PERSAMAAN REGRESI LINIER HARGA ED ₅₀ SENYAWA UJI.....	92
T	TABEL R.....	93
U	TABEL F.....	94



DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
4.1. Hasil Perhitungan Uji Titik Leleh.....	41
4.2. Hasil Pengamatan KLT Senyawa Uji.....	43
4.3. Hasil serapan senyawa uji hasil sintesis pada panjang gelombang 200-400 nm.....	44
4.4. Hasil serapan inframerah dari senyawa <i>N</i> -fenil- <i>N'</i> -benzoilthiourea.....	48
4.5. Hasil serapan inframerah dari senyawa <i>N</i> -(2- <i>kloro</i> benzoil)- <i>N'</i> -fenilthiourea.....	49
4.6. Hasil serapan inframerah dari senyawa <i>N</i> -(3- <i>kloro</i> benzoil)- <i>N'</i> -fenilthiourea.....	50
4.7. Hasil serapan inframerah dari senyawa <i>N</i> -(4- <i>kloro</i> benzoil)- <i>N'</i> -fenilthiourea.....	51
4.8. Hasil pengamatan frekuensi geliat mencit pada kelompok kontrol (CMC-Na 0,5% b/v).....	53
4.9. Frekuensi geliat mencit pada kelompok pembanding (natrium diklofenak).....	53
4.10. Hasil pengamatan frekuensi geliat mencit pada senyawa <i>N</i> -fenil- <i>N'</i> -benzoilthiourea.....	54
4.11. Hasil pengamatan frekuensi geliat mencit pada senyawa <i>N</i> -(2- <i>klorobenzoil</i>)- <i>N'</i> -fenilthiourea.....	54
4.12. Hasil pengamatan frekuensi geliat mencit pada senyawa <i>N</i> -(3- <i>klorobenzoil</i>)- <i>N'</i> -fenilthiourea.....	54
4.13. Hasil pengamatan frekuensi geliat mencit pada senyawa <i>N</i> -(4- <i>klorobenzoil</i>)- <i>N'</i> -fenilthiourea.....	55
4.14. Hasil uji anova dari kelompok senyawa uji dan kelompok kontrol.....	55
4.15. Hasil uji HSD 5% antara kelompok kontrol dengan kelompok senyawa uji.....	57
4.16. Hasil perhitungan persentase hambatan nyeri mencit selama 30 menit pada pembanding (natrium diklofenak).....	59

Tabel	Halaman
4.17. Hasil perhitungan persentase hambatan nyeri mencit selama 30 menit pada senyawa <i>N</i> -fenil- <i>N'</i> -benzoil thiourea.....	59
4.18. Hasil perhitungan persentase hambatan nyeri mencit selama 30 menit pada senyawa <i>N</i> -(2- <i>klorobenzoil</i>)- <i>N'</i> -fenilthiourea.....	60
4.19. Hasil perhitungan persentase hambatan nyeri mencit selama 30 menit pada senyawa <i>N</i> -(3- <i>klorobenzoil</i>)- <i>N'</i> -fenilthiourea.....	60
4.20. Hasil perhitungan persentase hambatan nyeri mencit selama 30 menit pada senyawa <i>N</i> -(4- <i>klorobenzoil</i>)- <i>N'</i> -fenilthiourea.....	61
4.21. Hasil perhitungan ED ₅₀ senyawa uji.....	62



DAFTAR GAMBAR

Gambar		Halaman
1.1.	Merupakan turunan thiourea yang mempunyai efek analgesik.....	3
1.2.	Senyawa turunan benzoiltiourea yang akan diuji aktivitas analgesik.....	4
2.1.	Skema mediator yang berasal dari asam arakidonat dan tempat kerja obat.....	10
2.2.	Struktur kimia analgesik narkotik.....	11
2.3.	Struktur kimia analgesik non-narkotika.....	14
2.4.	Senyawa yang mempunyai rumus struktur mirip dengan senyawa benzoilthiourea yang mempunyai aktivitas analgesik.....	15
2.5.	Struktur kimia natrium diklofenak.....	26
3.1.	Skema pembagian kelompok mencit untuk senyawa uji, kontrol dan pembanding.....	34
3.2.	Mencit sebelum perlakuan, Penyuntikan mencit secara intraperitoneal, Respon geliat mencit setelah di induksi dengan asam asetat 0,6% b/v.....	35
3.3.	Skema pengujian aktivitas analgesik pada mencit untuk senyawa uji, kontrol dan pembanding.....	36
4.1.	Hasil kromatogram kromatografi lapis tipis senyawa uji hasil sintesis.....	42
4.2.	Hasil spektrum spektrofotometer ultraviolet pada λ 200-400 nm.....	45
4.3.	Hasil spektrum inframerah dari senyawa <i>N</i> -fenil- <i>N'</i> -benzoilthiourea.....	48
4.4.	Hasil spektrum inframerah dari senyawa <i>N</i> -(2-kloro benzoil)- <i>N'</i> -fenilthiourea.....	49
4.5.	Hasil spektrum inframerah dari senyawa <i>N</i> -(3-kloro benzoil)- <i>N'</i> -fenilthiourea.....	50
4.6.	Hasil spektrum inframerah dari senyawa <i>N</i> -(4-kloro benzoil)- <i>N'</i> -fenilthiourea.....	51