

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



**YULI ANGGRAINI
2443006087**

**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-Fluorobenzoil)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, 04 Mei 2010



Yuli Anggraini
2443006087

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, 04 Mei 2010



Yuli Anggraini
2443006087



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

SKRIPSI

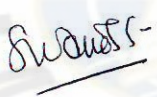
Diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan
untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi
di Fakultas Farmasi Unika Widya Mandala Surabaya


**OLEH:
YULI ANGGRAINI
2443006087**

Telah disetujui pada tanggal 4 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-FLUOROBENZOIL)PIROKSİKAM DAN UJI AKTIVITAS ANALGESIK TERHADAP MENCIT (*MUS MUSCULUS*)

Yuli Anggraini
2443006087

Telah dilakukan sintesis senyawa O-(4-fluorobenzoil)piroksikam dan uji aktivitas analgesik terhadap mencit (*Mus musculus*). Senyawa O-(4-fluorobenzoil)piroksikam diperoleh dari reaksi asilasi antara piroksikam dengan 4-fluorobenzoil klorida. Persentase hasil yang didapat adalah 43,77 %. Hasil sintesis tersebut dimurnikan dengan rekristalisasi, kemudian dilakukan uji kemurnian dengan kromatografi lapis tipis dan titik leleh, kemudian diidentifikasi struktur dengan spektrofotometer ultraviolet, spektrofotometer inframerah dan spektrometer ¹H-NMR. Uji aktivitas analgesik terhadap mencit menggunakan metode *writhing test*. Pada kelompok uji diberikan suspensi O-(4-fluorobenzoil)piroksikam dengan dosis 1 mg/kg BB, 2 mg/kg BB, 3 mg/kg BB, 4 mg/kg BB, dan 5 mg/kg BB. Kelompok pembanding diberikan suspensi piroksikam dengan dosis yang sama dengan kelompok uji. Pada kelompok kontrol diberikan suspensi CMC-Na 0,5 %. Sebagai penginduksi nyeri pada semua kelompok digunakan asam asetat 0,6 %. Pemberian dengan cara disuntikkan secara intraperitoneal. Aktivitas analgesik dinyatakan dengan harga ED₅₀, yang ditentukan dari hubungan dosis dengan persentase hambatan nyeri. Hasil dari penelitian didapatkan senyawa O-(4-fluorobenzoil)piroksikam, mempunyai nilai ED₅₀ analgesik 3,42 mg/kgBB lebih rendah dibandingkan ED₅₀ analgesik piroksikam yaitu 3,60 mg/kgBB. Berdasarkan uji statistik dapat disimpulkan bahwa aktivitas analgesik senyawa O-(4-fluorobenzoil)piroksikam sebanding dengan piroksikam.

Kata-kata kunci : Sintesis, O-(4-fluorobenzoil)piroksikam, analgesik, ED₅₀,
writhing test

ABSTRACT

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

Yuli Anggraini
2443006087

Synthesis of O-(4-fluorobenzoyl)piroxicam and the analgesic activity test in mice (*Mus musculus*) had been done. The acylation reaction between piroxicam and 4-fluorobenzoyl chloride resulted in the compound of O-(4-fluorobenzoyl)piroxicam. The yield of O-(4-fluorobenzoyl)piroxicam was 43,77 %. The synthesis product which was purified with recrystallization then was tested for purity by using thin layer chromatography and melting point. Afterwards, the structure identification by means of ultraviolet spectrophotometer, infrared spectrophotometer and ¹H-NMR spectrometer was conducted. For the analgesic activity test in mice, writhing test method was used. The test group was given O-(4-fluorobenzoyl)piroxicam suspension in the dosage of 1 mg/kg BW, 2 mg/kg BW, 3 mg/kg BW, 4 mg/kg BW, and 5 mg/kg BW. The standard group was given piroxicam suspension which dosage same with the test group. While the control group was given CMC-Na 0,5 % suspension. As a pain inducer for the whole group being tested, acetic acid 0,6 % was used. Intraperitoneal injection method was chosen as a way to inject all suspensions and pain inducer as well. The analgesic activity results were exhibited as median effective dose (ED₅₀) based on dose versus pain-inhibition activity percentage curve as calculated by probit regression analysis. The result from research indicated that was gotten compound of O-(4-fluorobenzoyl)piroxicam, was value of analgesic ED₅₀ 3,42 mg/kg BW more less than value of analgesic ED₅₀ piroxicam 3,60 mg/kg BW. In conclusion, it could be said that the analgesic activity of O-(4-fluorobenzoyl)piroxicam was comparable with piroxicam based on statistic test.

Key words : Synthesis, O-(4-fluorobenzoyl)piroxicam, analgesic,
ED₅₀, *writhing test*

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa atas berkat dan anugerah-Nya, skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik. Skripsi ini disusun dan diajukan untuk memenuhi persyaratan kelulusan guna memperoleh gelar Sarjana Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

Menyadari bahwa dalam penyusunan skripsi ini tidak terlepas dari bantuan berbagai pihak, maka saya mengucapkan 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 kesediaannya meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran dalam memberikan bimbingan dan saran-saran yang membangun untuk terselesaikannya skripsi ini.
2. Prof. Dr. dr. Paulus Liben, MS, dan Dr.phil.nat. Elizabeth C. W., S.Si., M.Si. sebagai Tim Penguji skripsi yang telah memberikan masukan dan saran - saran yang berharga guna penyempurnaan skripsi ini.
3. Prof. Dr. J. S. Ami Soewandi, Apt., selaku Rektor Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
4. Martha Ervina, S.Si. M.Si., Apt. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah memberikan segala fasilitas, bimbingan dan bantuan dalam penyusunan naskah skripsi ini.
5. Dra. Siti Surdijati, MS., Apt., selaku wali studi yang telah memberikan pengarahan dan motivasi agar penulisan skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.
6. 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. Elizabeth C. W., S.Si., M.Si. yang telah membantu menyediakan sarana dan fasilitas yang diperlukan selama melakukan penelitian.

7. Laboran-laboran, Mas Rendy dan Pak Anang yang telah banyak membantu menyediakan alat-alat selama proses penelitian.
8. Seluruh dosen Fakultas Farmasi dan staf Tata Usaha Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah banyak membantu.
9. Pengurus Laboratorium Dasar Bersama Universitas Airlangga Surabaya dan Pengurus Laboratorium Instrumen Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Jurusan Kimia Universitas Negeri Surabaya. Dosen-dosen dan Staf pengajar yang tidak dapat disebutkan satu per satu, atas ilmu pengetahuan, keahlian dan pengalaman yang telah dibagi.
10. Semua keluarga yang terkasih, khususnya orang tua tercinta (M. Yakub dan Nurlaela) serta adik-adikku tersayang atas dukungan moral spiritual, dan material dalam menyelesaikan pendidikan Strata-1 di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
11. Apid Supa yang dengan sabar senantiasa memotivasi, memberikan semangat sehingga skripsi ini dapat terselesaikan tepat waktu.
12. Teman-teman seperjuangan : Sazkia, Poppy, Roesma, Nurdin, Dian, yang telah mengajarkan arti persahabatan dan kekompakan selama pengerjaan skripsi berlangsung.
13. Seluruh teman-teman angkatan 2006 terima kasih banyak untuk kerja sama selama ini dan semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu yang juga berperan dalam kelancaran penyusunan naskah skripsi ini.

Demikian skripsi ini dipersembahkan bagi almamater tercinta,

Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi dunia kefarmasian pada khususnya dan masyarakat pada umumnya.

Akhir kata, saya menyadari bahwa penyusunan skripsi ini masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu saya mengharapkan saran dan kritik dari semua pihak guna penyempurnaan skripsi ini. Terima kasih.

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.....	6
2.1. Tinjauan tentang Nyeri.....	6
2.2. Tinjauan tentang Analgesik.....	7
2.3. Tinjauan tentang Obat Golongan NSAIDs.....	8
2.4. Tinjauan tentang Piroksikam.....	9
2.5. Tinjauan tentang Piridin.....	10
2.6. Tinjauan tentang Reaksi Asilasi.....	11
2.7. Tinjauan tentang Rekristalisasi.....	12
2.8. Tinjauan tentang Uji Kemurnian Senyawa Hasil Sintesis.....	13
2.9. Tinjauan tentang Identifikasi Struktur Senyawa Hasil Sintesis.....	15
2.10. Tinjauan tentang Metode Pengujian Aktivitas Analgesik.....	18
2.11. Tinjauan tentang Hewan Coba Mencit.....	20

BAB		Halaman
3	METODE PENELITIAN.....	22
	3.1. Bahan dan Alat Penelitian.....	22
	3.2. Metode Penelitian.....	23
	3.3. Rancangan Hasil Penelitian.....	28
	3.4. Teknik Analisis Data.....	29
	3.5. Penentuan Persentase Hambatan Nyeri.....	29
	3.6. Penentuan Nilai ED ₅₀	30
	3.7. 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.....	45
5	SIMPULAN.....	55
	5.1. Simpulan.....	55
	5.2. Alur Penelitian Selanjutnya.....	55
	DAFTAR PUSTAKA.....	56
	LAMPIRAN.....	59

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran		Halaman
A	PERHITUNGAN PERSENTASE HASIL SINTESIS.....	59
B	PERHITUNGAN BERAT.....	60
C	PERHITUNGAN PERSENTASE HAMBATAN NYERI.....	61
D	HASIL UJI HSD ANTARA KELOMPOK UJI O -(4- FLUOROBENZOIL)PIROKSIKAM, KELOMPOK PEMBANDING PIROKSIKAM DAN KELOMPOK KONTROL CMC-NA 0,5%...	62
E	HASIL UJI ED ₅₀ SENYAWA PIROKSIKAM..	66
F	HASIL UJI ED ₅₀ SENYAWA O - (4 - FLUORO BENZOIL)PIROKSIKAM.....	69
G	SKEMA SINTESIS SENYAWA O -(4 - FLUORO BENZOIL)PIROKSIKAM.....	72
H	SERTIFIKAT PIROKSIKAM.....	73
I	SERTIFIKAT HEWAN COBA MENCIT (<i>MUS MUSCULUS</i>).....	74

DAFTAR TABEL

Tabel		Halaman
4.1.	Hasil Pemeriksaan Organoleptis Senyawa Hasil Sintesis.....	33
4.2.	Hasil Pemeriksaan Titik Leleh Senyawa Hasil Sintesis.....	34
4.3.	Harga Rf Senyawa Pembanding dan Senyawa Hasil Sintesis.....	35
4.4.	Karakteristik Spektrum Inframerah Piroksikam.....	38
4.5.	Karakteristik Spektrum Inframerah Senyawa Hasil Sintesis.....	39
4.6.	Karakteristik Spektrum ¹ H-NMR Piroksikam.....	40
4.7.	Karakteristik Spektrum ¹ H-NMR Senyawa Hasil Sintesis.....	41
4.8.	Hasil Pengamatan Frekuensi Geliat Mencit pada Kelompok Dosis Senyawa Uji O-(4-Fluorobenzoil) Piroksikam, Senyawa Pembanding (Piroksikam) dan Kelompok Kontrol CMC-Na 0,5%.....	46
4.9.	Hasil Uji <i>One Way Anova</i> dari Kelompok Senyawa Uji O-(4-Fluorobenzoil)piroksikam, Senyawa Pembanding Piroksikam dan Kontrol CMC-Na 0,5%.....	47
4.10.	Hasil Analisis Uji HSD Senyawa Uji O-(4-Fluorobenzoil)piroksikam, Senyawa Pembanding Piroksikam dan Kelompok Kontrol CMC-Na 0,5%.....	48
4.11.	Hasil Perhitungan Rata-rata Respon Konstriksi Abdominal pada Kelompok Senyawa Uji O-(4-Fluorobenzoil) piroksikam dan Kelompok Pembanding Piroksikam.....	50
4.12.	Hasil Perhitungan Persentase Hambatan Nyeri pada Kelompok Senyawa Uji O-(4-Fluorobenzoil) Piroksikam, Kelompok Pembanding Piroksikam.....	50
4.13.	Nilai ED ₅₀ Aktivitas Analgesik Senyawa Uji dan Pembanding (Piroksikam).....	51

DAFTAR GAMBAR

Gambar		Halaman
1.1.	Struktur molekul piroksikam dan O-(4-fluorobenzoil) piroksikam.....	3
2.1.	Struktur molekul piroksikam.....	9
2.2.	Struktur molekul piridin.....	10
2.3.	Mekanisme reaksi asilasi.....	11
3.1.	Penyuntikan secara intraperitoneal.....	28
3.2.	Skema sintesis O-(4-fluorobenzoil)piroksikam.....	31
3.3.	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 senyawa hasil sintesis dalam pelarut metanol.....	36
4.3.	Spektrum ultraviolet piroksikam 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 molekul O-(4-fluorobenzoil)piroksikam.....	45
4.9.	Mencit sebelum dan setelah perlakuan.....	49

DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG

Singkatan		Halaman
Rf	<i>Retardation factor</i>	15
nm	Nanometer.....	15
λ	Panjang gelombang.....	36

