

Pengaruh Gugus Metil pada Posisi Para dari Turunan 2-(P- Klorofenil)-Kuinaolin-4(3h)-On terhadap Aktivitas Analgesik pada Mencit

by Ivonne Soeliono Soeliono

FILE	2-PENGARUH_GUGUS_METIL_PADA.PDF (515.83K)	WORD COUNT	3226
TIME SUBMITTED	23-AUG-2019 02:13PM (UTC+0700)	CHARACTER COUNT	20428
SUBMISSION ID	1162628018		

Pengaruh Gugus Metil pada Posisi Para dari Turunan 2-(P-Klorofenil)-Kuinazolin-4(3h)-On terhadap Aktivitas Analgesik pada Mencit

Ivonne Soeliono^{(a)*}, Tutuk Budiati^(b), Wahyu Dewi Tamayanti^(a)
^(a) Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya
^(b) Fakultas Farmasi Universitas Airlangga

Pada penelitian ini senyawa turunan kuinazolin-4(3H)-on, yaitu 3-benzilidenamino-2-(p-klorofenil)-kuinazolin-4(3H)-on dan 3-(4-metilbenzilidenamino)-2-(p-klorofenil)-kuinazolin-4(3H)-on telah diuji aktivitas analgesiknya. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengukur aktivitas analgesik, membandingkan potensi aktivitas analgesik senyawa hasil sintesis masing-masing terhadap asam mefenamat, dan untuk menentukan pengaruh penambahan gugus metil pada posisi para senyawa 3-benzilidenamino-2-(p-klorofenil)-4(3H)-on terhadap aktivitas analgesik. Uji analgesik dilakukan dengan metode *writhing test* dengan asam asetat sebagai penginduksi nyeri. Kedua senyawa hasil sintesis dan asam mefenamat (senyawa pembanding) diberikan secara intraperitoneal pada dosis 5 dan 10 mg/kgBB. Perbedaan frekuensi geliat antara masing-masing kelompok diuji secara statistik menggunakan uji *one way ANOVA* dan dilanjutkan dengan uji Tukey HSD. Hasil perbandingan frekuensi geliat menunjukkan bahwa senyawa hasil sintesis dan senyawa pembanding memiliki aktivitas analgesik, senyawa hasil sintesis dan senyawa pembanding pada dosis yang sama memiliki aktivitas analgesik yang sama, dan penambahan gugus metil pada posisi para pada 3-benzilidenamino-2-(p-klorofenil)-4(3H)-on tidak menimbulkan peningkatan aktivitas analgesik.

Kata-kata Kunci: aktivitas analgesik, 3-benzilidenamino-2-fenilkuinazolin-4(3H)-on, 3-(4-metilbenzilidenamino)-2-fenilkuinazolin-4(3H)-on.

Effect of Methyl Moiety at Para Position of 2-(P-Chlorophenyl)-Quinazoline-4(3h)-One Derivative on Analgesic Activity in Mice

This study has evaluated analgesic activity of 3-benzylideneamino-2-(p-chlorophenyl)-quinazoline-4(3H)-one and 3-(4-methylbenzylideneamino)-2-(p-chlorophenyl)-quinazoline-4(3H)-one. The purposes of this study were to measure analgesic activity, to compare their analgesic potency against mefenamic acid, and to determine the effect of methyl substituent addition on para position of 3-benzylideneamino-2-(p-chlorophenyl)-quinazoline-4(3H)-one toward analgesic activity in mice. Analgesic activity evaluation was performed in mice using *writhing test* method with acetic acid as pain inducer. The significance difference of *writhing* frequencies between each group was tested using *one-way ANOVA* followed by *Tukey HSD test* as a *post-hoc test*. The statistic comparison results showed that the synthesized drug and the reference compound had an analgesic activity, in which the synthesized drug had the same analgesic potency with mefenamic acid on the same dosage, and the addition of methyl substituent on para position of 3-benzylideneamino-2-(p-chlorophenyl)-quinazoline-4(3H)-one did not lead to the increase of analgesic activity in mice.

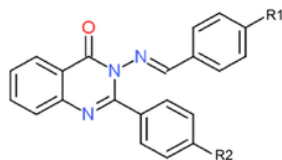
Keywords: analgesic activity, 3-benzylideneamino-2-(p-chlorophenyl)-quinazoline-4(3H)-one, 3-(4-methylbenzylideneamino)-2-(p-chlorophenyl)-quinazoline-4(3H)-one

*Corresponding author: Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya, Jl. Raya Kalisari Selatan No. 1 Surabaya, e-mail: ivonne-s@ukwms.ac.id

PENDAHULUAN

Nyeri dapat diredakan dengan pemberian analgesik. Nyeri nosiseptif ringan dan sedang dapat diredakan dengan pemberian analgesik (Li, 2015). Salah satu obat analgesik yang sering digunakan adalah *nonsteroidal antiinflammatory drugs* (NSAIDs). Kebanyakan NSAIDs bekerja melalui penghambatan enzim siklooksigenase (COX) sehingga menghambat sintesis prostaglandin. Mekanisme kerja tersebut menyebabkan beberapa efek yang tidak diinginkan yaitu ulserasi gastrointestinal (GI), dan meskipun jarang, nefrotoksitas (Alagarsamy *et al.*, 2007). Oleh karena itu, penemuan analgesik yang minim efek samping menjadi suatu tantangan di dalam bidang riset.

Senyawa turunan kuinazolin-4(3*H*)-on menunjukkan aktivitas biologis yang beragam seperti antiinflamasi, analgesik, antihipertensi, sedatif dan hipnotik, antihistamin, antimikroba, antikonsulvan, aktivitas inhibisi enzim, antitumor, dll. (Mathew *et al.*, 2008). Berbagai grup riset berupaya untuk mendapatkan analog yang poten dan aman. Lake (2010) melakukan sintesis 3-benzilidenamino-2-(p-klorofenil)-kuinazolin-4(3*H*)-on dan 3-(4-metilbenzilidenamino)-2-(p-klorofenil)-kuinazolin-4(3*H*)-on dengan struktur seperti pada Gambar 1.



Senyawa 1 (SI): R1 = H, R2 = Cl
 Senyawa 2 (SII): R1 = CH₃, R2 = Cl
 Senyawa 3 (SIII): R1 = H, R2 = H
 Senyawa 4 (SIV): R1 = CH₃, R2 = H

GAMBAR 1. Struktur kimia senyawa turunan kuinazolin-4(3*H*)-on. **Keterangan** : SI : 3-benzilidenamino-2-(p-klorofenil)-kuinazolin-4(3*H*)-on; SII : 3-(4-metilbenzilidenamino)-2-(p-klorofenil)-kuinazolin-4(3*H*)-on; SIII: 3-benzilidenamino-2-fenilkuinazolin-4(3*H*)-on; SIV: 3-(4-metilbenzilidenamino)-2-fenilkuinazolin-4(3*H*)-on.

Sebelumnya telah diteliti aktivitas analgesik dari 3-benzilidenamino-2-fenilkuinazolin-4(3*H*)-on dan 3-(4-metilbenzilidenamino)-2-fenilkuinazolin-4(3*H*)-on (Brilianti, 2010). Kedua senyawa tersebut memiliki struktur seperti pada Gambar 1.

Dari hasil penelitian Brilianti (2010) didapatkan dengan penambahan gugus metil terjadi peningkatan persentase hambatan nyeri (dosis 5 mg/kgBB: 59,49% → 71,29%; dosis 10 mg/kgBB: 71,01% → 76,58%). SIII dan SIV juga menunjukkan persentase hambatan nyeri yang lebih tinggi dibandingkan dengan asam mefenamat (AM) (dosis 5 mg/kgBB: 47,78%; dosis 10 mg/kgBB: 50,33%).

SI dan SII memiliki struktur yang mirip dengan SIII dan SIV. Perbedaan terletak pada penambahan atom kloro pada gugus fenil yang ada di posisi 2 yang dimaksudkan untuk

meningkatkan sifat lipofilik dan elektronik dari senyawa sehingga aktivitas analgesik meningkat pula. Halogen pada posisi para pada cincin aromatik dapat mencegah terjadinya reaksi hidroksilasi yang disebabkan karena adanya detoksifikasi cincin aromatik pada proses metabolisme tubuh sehingga masa kerja obat lebih panjang (Susilowati dan Siswandono, 1998). SI dan SII yang disintesis oleh Lake (2010) pada penelitian ini akan diuji aktivitas analgesiknya terhadap mencit jantan. Sebelum pengujian aktivitas analgesik terlebih dahulu dilakukan pengujian kemurnian (uji titik leleh dan uji kromatografi lapis tipis) dan identifikasi struktur dengan spektrofotometer inframerah pada kedua senyawa tersebut.

METODE PENELITIAN

Alat

Timbangan mencit, timbangan analitis, beaker glass, gelas pengaduk, gelas ukur, mortir dan stamper, bejana kromatografi, lampu UV 254 nm, *electrothermal melting point apparatus*, spektrofotometer FT-IR Buck Scientific Model-500, mikropipet, sendok tanduk, labu takar, pipet volume, kandang mencit, jarum suntik.

Bahan

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini, yaitu: 3-benzilidenamino-2-(p-klorofenil)-kuinazolin-4(3*H*)-on dan 3-(4-metilbenzilidenamino)-2-(p-klorofenil)-kuinazolin-4(3*H*)-on (disintesis oleh Lake (2010)), asam mefenamat *pharmaceutical grade*, CMC-Na sebagai suspensi senyawa, asam asetat p.a. (E. Merck), aqua pro injeksi, lempeng aluminium kromatografi lapis tipis dengan penjerap silika gel 60 F₂₅₄ (E. Merck).

Hewan Coba

Digunakan hewan coba mencit putih jantan (*Mus musculus*), umur 2-3 bulan, berat badan 20-25 gram, sehat dan tidak ada kelainan yang tampak pada bagian tubuh.

Uji Kemurnian Senyawa Turunan Quinazolin

Uji Kromatografi Lapis Tipis (KLT)

Senyawa dari hasil sintesis dan pembandingnya (asam mefenamat) ditotolkan pada fase diam silika gel 60 F₂₅₄. Fase diam dimasukkan ke dalam masing-masing bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan tiga macam fasa gerak yang berbeda kepolarannya. Bercak noda yang terbentuk diamati di bawah sinar lampu UV-254 nm, kemudian ditentukan nilai R_f dari senyawa hasil sintesis tersebut dan senyawa pembandingnya.

Uji Titik Leleh

Senyawa hasil sintesis digerus halus kemudian dimasukkan pada pipa kapiler. Dilakukan tiga kali pengukuran titik leleh dengan *electrothermal melting point apparatus*.

Identifikasi dengan Spektrofotometer Inframerah

Sedikit sampel (0,5-1,0 mg) dicampur dengan 100 mg serbuk KBr yang kering. Campuran kemudian dipres untuk membentuk pellet yang transparan. Kemudian dilakukan analisis dengan spektrofotometer inframerah pada bilangan gelombang 4000-600 cm⁻¹. Hasil yang diperoleh dibandingkan dengan spektrum inframerah dari penelitian Lake (2010).

1 Uji Aktivitas Analgesik

Uji aktivitas analgesik dilakukan dengan tahapan sebagai berikut: pembuatan larutan asam asetat 0,60%, pembuatan suspensi CMC-Na 0,5%, pembuatan sediaan uji SI dan SII, penyediaan sediaan pembanding AM, dan pelaksanaan uji aktivitas analgesik. Uji aktivitas analgesik dilakukan dengan metode *writhing test*. Mencit bobot 20-25 gram dibagi 7 kelompok yaitu 4 kelompok uji, 1 kelompok kontrol, dan 2 kelompok pembanding. Masing-masing kelompok terdiri dari 6 ekor mencit. Mencit kelompok uji diberi SI dan SII. Masing-masing sediaan uji dibuat dalam dosis 5 dan 10 mg/kgBB. Mencit kelompok kontrol diberi suspensi CMC-Na 0,5%. Mencit kelompok pembanding diberi suspensi AM dosis 5 dan 10 mg/kgBB. Sediaan uji dan pembanding diberikan secara intraperitoneal karena ada kemungkinan bahwa senyawa kurang baik absorpsinya di saluran pencernaan. Bila dalam penelitian ini aktivitas senyawa cukup tinggi maka senyawa dapat diberikan secara oral dan diimbangi kembali aktivitas analgesiknya.

Sebelum percobaan, mencit dipuasakan semalam tetapi tetap diberi minum. Mencit disuntik dengan sediaan uji secara intraperitoneal dengan volume injeksi yang disesuaikan dengan berat badan mencit. Mencit dидiamkan selama 10 menit untuk memberikan mula kerja obat. Kemudian mencit disuntik dengan larutan asam asetat 0,6% dengan volume 0,1 ml/10 g BB secara intraperitoneal dan didiamkan selama 5 menit. Setelah 5 menit, diamati respon nyeri dari mencit yang berupa geliatan selama 10 menit, sehingga diperoleh data jumlah geliatan kelompok kontrol, kelompok pembanding, dan kelompok senyawa uji. Satu geliatan dihitung saat adanya peregang abdomen disertai dengan peregang setidaknya satu kaki belakang mencit secara simultan (Vogel, 2008).

Analisis Data

Dilakukan uji anava satu arah (*one way ANOVA*) dengan bantuan program SPSS versi 19 untuk mengetahui perbedaan frekuensi geliatan antara kelompok senyawa uji dan kelompok senyawa pembanding. Selain itu, dilakukan pula perhitungan % hambatan nyeri dengan rumus sebagai berikut:

$$\% \text{ Hambatan nyeri} = \frac{fk - fr}{fk} \times 100\% \dots \dots \dots (1)$$

Keterangan:

fk = frekuensi geliatan masing-masing hewan coba pada kelompok kontrol;

fr = frekuensi geliatan masing-masing hewan coba pada kelompok uji atau kelompok pembanding.

HASIL DAN PEMBAHASAN

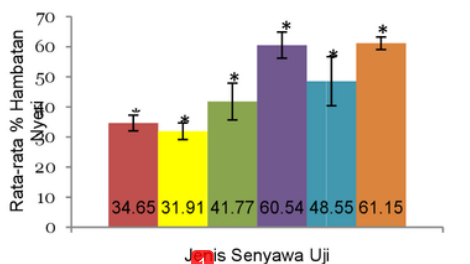
Hasil Uji Kemurnian Senyawa

Senyawa 1 (SI), 3-benzilidenamino-2-(p-klorofenil)-kuinazolin-4(3H)-on, berupa kristal putih yang tidak berbau dengan *range* titik leleh 238-240°C. Titik leleh kedua senyawa telah memenuhi kriteria *range* titik leleh 0,5-2°C sebagai petunjuk kemurnian senyawa. Dari hasil KLT didapatkan masing-masing satu da dengan harga Rf yang berbeda Rf 0,33 (FG n-heksana : etil asetat 7:3), Rf 0,52 (FG kloroform : n-heksana : etil asetat 5:2:5), Rf 0,77 (FG n-heksana : etil asetat 1:1). Hasil uji KLT menunjukkan senyawa hasil sintesis murni. Hasil spektrum inframerah (KBr, cm⁻¹): 1674 (C=O laktam (karbonil siklik) dengan lingkaran beranggota 6), 1278 (C-N (amina aromatik)), 1596 (C=N), 1446 (C=C), 757 (C-Cl), 3053 (Csp²-H), 844 (Benzena 1,4-dwigantigugus). Bilangan gelombang masing-masing puncak dari gugus-gugus penyerap yang khas pada SI adalah lebih kurang sama dengan hasil penelitian Lake (2010).

Senyawa 2 (SII), 3-(4-metilbenzilidenamino)-2-(p-klorofenil)-kuinazolin-4(3H)-on, berupa kristal putih yang tidak berbau dengan *range* titik leleh 275-277°C. Titik leleh kedua senyawa telah memenuhi kriteria *range* titik leleh 0,5-2°C sebagai petunjuk kemurnian senyawa. Dari hasil KLT didapatkan masing-masing satu da dengan harga Rf yang berbeda Rf 0,37 (FG n-heksana : etil asetat 7:3), Rf 0,55 (FG kloroform : n-heksana : etil asetat 5:2:5), Rf 0,79 (FG n-heksana : etil asetat 1:1). Hasil uji KLT menunjukkan senyawa hasil sintesis murni. Hasil spektrum inframerah (KBr, cm⁻¹): 1676 (C=O laktam (karbonil siklik) dengan lingkaran beranggota 6), 1319 (C-N (amina aromatik)), 1593 (C=N), 1447 (C=C), 757 (C-Cl), 3056 (Csp²-H), 2923 (Csp³-H), 851 (Benzena 1,4-dwigantigugus). Bilangan gelombang masing-masing puncak dari gugus-gugus penyerap yang khas pada SII adalah lebih kurang sama dengan hasil penelitian Lake (2010).

Hasil Uji Aktivitas Analgesik

Jumlah geliatan hewan coba dimasukkan ke dalam Persamaan 1 sehingga diperoleh % hambatan nyeri (Gambar 4). Persentase hambatan nyeri uji statistik dengan *one way ANOVA* pada α = 0,05. Hasil uji ANOVA menunjukkan ada perbedaan bermakna antara kelompok kontrol, kelompok senyawa pembanding, dan kelompok senyawa hasil sintesis (p<α=0,05).



GAMBAR 3. Persentase hambatan nyeri pada kelompok uji dan senyawa pembanding (asam mefenamat). Setiap batang merepresentasikan rata-rata % hambatan nyeri \pm SD ($n = 6$). * $P < 0,05$ dibandingkan dengan kontrol (CMC-Na 0,5%) melalui uji Tukey HSD. Keterangan: SI: 3-benzilidenamino-2-(p-klorofenil)-kuinazolin-4(3H)-on; SII: 3-(4-metilbenzilidenamino)-2-(p-klorofenil)-kuinazolin-4(3H)-on; AM: asam mefenamat.

Dengan kata lain ada perbedaan aktivitas analgesik antara kelompok senyawa pembanding dan kelompok senyawa hasil sintesis. Pengujian dilanjutkan dengan uji Tukey HSD agar diketahui kelompok mana saja di antara tujuh kelompok hewan coba yang menunjukkan perbedaan yang bermakna.

Aktivitas Analgesik SI

Hasil uji aktivitas analgesik menunjukkan SI memiliki aktivitas analgesik (jumlah geliat kelompok SI5 dan SI10 berbeda bermakna dengan kelompok CMC-Na). Peningkatan dosis SI juga menunjukkan peningkatan aktivitas analgesik (jumlah geliat mencit kelompok SI5 berbeda bermakna dengan kelompok SI10, AM10, SII10 dan jumlah geliat mencit kelompok SI10 berbeda bermakna dengan AM5). Dosis yang lebih besar dapat meningkatkan konsentrasi obat sehingga efek farmakologi naik sedikit demi sedikit hingga semua reseptor dapat diduduki (Peris, 2015). Potensi obat sebagian bergantung pada afinitas reseptor (Kd) dalam mengikat obat dan sebagian pada efisiensi interaksi obat dan reseptor (Zastrow, 2015).

Selain itu, aktivitas analgesik SI sama dengan AM pada dosis yang sama (tidak berbeda bermakna). Tidak adanya peningkatan aktivitas analgesik SI dibandingkan dengan AM kemungkinan dipengaruhi oleh sifat fisika kimia SI. Sifat kimia fisika memegang peranan penting dalam pengangkutan obat mencapai reseptor. Lipofilitas dan sifat elektronik (derajat ionisasi, suasana pH) senyawa obat mempengaruhi penembusan molekul obat ke sawar membran. Selain itu, hanya struktur senyawa yang punya kekhasan tinggi yang dapat berinteraksi dengan reseptor biologis. Sifat sterik dan elektronik dari molekul obat berperan dalam menunjang orientasi khas molekul pada permukaan reseptor. Tiga faktor struktur yang mempengaruhi aktivitas obat adalah stereokimia molekul obat, jarak antaratom atau gugus, dan distribusi elektronik serta konfigurasi molekul (Siswandono & Soekardjo, 2000).

Lipofilitas SI ($\log P = 5,85$) lebih besar dibandingkan dengan AM ($\log P = 4,03$). SI memiliki efek konjugasi (resonansi) yang lebih besar karena memiliki ikatan rangkap terkonjugasi yang jauh lebih banyak dibandingkan dengan AM sehingga kemungkinan SI bersifat lebih stabil. Kemungkinan faktor sterik memiliki peranan yang cukup besar dalam interaksi SI dengan reseptornya. Faktor sterik yang spesifik dari SI dalam hal ini belumlah diketahui, namun bila ditinjau dari strukturnya, SI dan AM berbeda dalam hal ke-rigid-an senyawa dan jenis gugusnya. Struktur SI lebih rigid dan memiliki tambahan gugus p-klorofenil. Bila ditinjau dari hasil uji aktivitas analgesik yang dilakukan, kemungkinan gugus p-klorofenil pada posisi nomor dua dari cincin kuinazolin 4(3H)-on kurang berperan dalam meningkatkan aktivitas analgesik.

Dari hasil sintesis dan uji aktivitas analgesik oleh Alagarsamy *et al.* (2008) diketahui bahwa penambahan gugus etilpropiliden yang lipofilik pada senyawa turunan 3-(4-klorofenil)-2-tersubstitusi-3H-kuinazolin-4-on dapat meningkatkan aktivitas analgesik sedangkan penambahan gugus sikloalkil, arakil, aril, atau gugus penarik elektron pada cincin aril nomor 3 menyebabkan penurunan aktivitas analgesik. Oleh karenanya meskipun penambahan gugus p-klorofenil dapat meningkatkan sifat lipofilik dan elektronik senyawa tetapi dalam hal ini kemungkinan posisi gugus tersebut kurang sesuai sehingga kurang berpengaruh pada aktivitas analgesik SI. Selain itu, kemungkinan atom lain yang harus ditambahkan pada gugus fenil tersebut ataupun atom kloro sebaiknya tidak diletakkan pada posisi para.

Aktivitas Analgesik SII

SII5 dan SII10 menunjukkan perbedaan bermakna jumlah geliatan bila dibandingkan dengan kelompok CMC-Na. Geliatan hewan coba kelompok SII5 berbeda bermakna dengan kelompok SII10 dan AM10. Perbedaan bermakna antara kelompok SII5 dengan kelompok SII10 dan kelompok AM10 kemungkinan disebabkan peningkatan dosis SII. Perbedaan bermakna antara SII5 dengan SII10 menandakan bahwa aktivitas analgesik SII meningkat sejalan dengan peningkatan dosisnya. Geliatan hewan coba kelompok SII10 berbeda bermakna dengan kelompok AM5, kemungkinan dikarenakan dosis SII yang lebih besar dari AM.

Hasil uji aktivitas analgesik SII menunjukkan SII memiliki aktivitas analgesik, peningkatan dosis SII menghasilkan peningkatan aktivitas analgesik, dan aktivitas analgesik SII sama dengan AM dan SI pada dosis yang sama. SII yang memiliki gugus metil menunjukkan aktivitas analgesik yang sedikit lebih tinggi (meski tidak bermakna dalam uji statistik) apabila dibandingkan dengan AM pada dosis yang sama. Meski lipofilitas SII lebih besar ($\log P = 6,34$) dibandingkan SI ($\log P = 5,85$) dan AM ($\log P =$

4,03), keserasian ikatan molekul obat dan reseptor tidaklah lebih baik. Peningkatan kenonpolaran senyawa ($\log P$) seharusnya diikuti dengan peningkatan aktivitas biologis sampai tercapai aktivitas maksimum, namun pada akhirnya terjadi penurunan aktivitas secara drastis. Hal ini karena semakin non polar suatu senyawa maka kelarutan senyawa dalam cairan luar sel akan berkurang. Permukaan sel hidup dikelilingi oleh cairan sel yang bersifat polar. Molekul obat yang tidak terlarut dalam cairan tersebut tidak dapat diangkut secara efektif ke permukaan reseptor sehingga tidak menimbulkan respon biologis (Siswandono & Soekardjo, 2000). Kemungkinan lain penyebab samanya aktivitas analgesik SII dan AM adalah penambahan gugus p-klorofenil dan gugus metil tidak pada tempat yang sesuai. AM memiliki gugus metil namun beda tempat dengan SII. Perubahan letak gugus metil ternyata tidak meningkatkan keserasian ikatan molekul SII dan reseptor.

Tidak bermaknanya peningkatan aktivitas analgesik SII dibandingkan dengan SI menunjukkan bahwa gugus metil kurang berperan dalam meningkatkan aktivitas analgesik SII. Penelitian Alagarsamy *et al.* (2008) menunjukkan

penambahan gugus metil pada substituen aril tidak menimbulkan efek analgesik yang signifikan. Sebaliknya penelitian Brilianti (2010) menunjukkan penambahan gugus metil dapat meningkatkan % hambatan nyeri. Perbedaan ini kemungkinan disebabkan perbedaan kondisi fisiologis dan cara perlakuan hewan coba. Tiap hewan memiliki ambang toleransi nyeri berbeda-beda dan cara memegang atau cara menyuntik dapat secara tidak sengaja membuat mencit stres sehingga keadaan psikis mencit memburuk dan sebagai akibatnya rasa nyeri yang dialaminya menjadi semakin hebat.

KESIMPULAN

Dari penelitian ini dapat ditarik kesimpulan bahwa SI dan SII memiliki aktivitas analgesik yang sama saat diberikan dalam dosis 5 dan 10 mg/kgBB pada mencit. Keduanya juga menunjukkan aktivitas analgesik yang sama dengan asam mefenamat. Selain itu, gugus metil pada posisi para pada senyawa 3-benzilidenamino-2-(p-klorofenil)-4(3H)-on tidak berpengaruh terhadap peningkatan aktivitas analgesik.

DAFTAR PUSTAKA

- Alagarsamy, V., S. Meena, K. V. Ramaseshu, R. V. Solomon, T. D. A. Kumar, and K. Thirumurugan, 2007, Synthesis of Novel 3-Butyl-2-Substituted Amino-3H-Quinazolin-4-ones as Analgesic and Anti-inflammatory Agents, *Chem. Biol. Drug.*, 70, 254-260.
- Alagarsamy, V., Meena, K. V. Ramaseshu, R. V. Solomon, T. D. A. Kumar, and K. Thirumurugan, 2008, Synthesis and Pharmacological Evaluation of 3-(4-Chlorophenyl)-2-Substituted-3H-Quinazolin-4-ones as Analgesic and Anti-inflammatory Agents, *Drug Development Research*, 69, 226-233.
- Brilianti, D. I., 2010, Pengaruh Penambahan Substituen pada Posisi Para dari Turunan 2-Fenilkuinazolin-4(3H)-on terhadap Aktivitas Analgesik pada Mencit, *Skripsi*, Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala, Surabaya, 40.
- Gadd, K., J. S. Holman, M. W. Brimicombe, R. Ellis, N. Reed, and M. Reiss, 1995, *Advanced GNVQ Science*, Nelson Thornes, Cheltenham, 142.
- Lake, V. M. E., 2010, Pengaruh Penambahan Metil Benzaldehida dan Metoksi Benzaldehida pada Sintesis Turunan 2-(p-Klorofenil)Kuinazolin-4(3H)-on, *Skripsi*, Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala, Surabaya, 4-5, 36-37, 60-65, 69-74.
- Li, 2015, Opioids, in: *Lippincott Illustrated Reviews: Pharmacology*, 6th ed., Whalen, K., R. Finkel, T. A. Panavelil (Eds.), 191.
- Mathew, J. E., V. Dinakaran, N. Kaur, and K. K. Srinivasan, 2008, Pharmacological Potential of Some Novel Quinazolin-4(3H)-ones, *Pharmacologyonline*, 2, 618-623.
- National Institute of Advanced Industrial Science and Technology, 2011, *SDBS-IR: Mefenamic Acid* (On-line), SDBSWeb. Accessed November, 6, 2011 at <http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/>.
- Peris, 2015, Drug-Receptor Interactions and Pharmacodynamics, in: *Lippincott Illustrated Reviews: Pharmacology*, 6th ed., Whalen, K., R. Finkel, T. A. Panavelil (Eds.), 29-31.
- Siswandono dan B. Soekardjo, 2000, Pendahuluan, dalam: *Kimia Medisinal*, Jilid I, ed. 2, Siswandono dan B. Soekardjo (Eds.), Airlangga University Press, Surabaya, 6.
- Susilowati, R. dan Siswandono, 1998, Metode Optimalisasi Senyawa Penuntun, dalam: *Prinsip-prinsip Rancangan Obat*, Siswandono dan B. Soekardjo (Eds.), Airlangga University Press, Surabaya, 167-183.
- Vogel, H.G., (Ed.), 2008, *Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays*, 3rd ed., Springer-Verlag, Berlin, 1031.
- Zastrow, M., 2015, Drug receptors & pharmacodynamics, in: *Basic & Clinical Pharmacology*, 13th ed., Katzung, B.G. and A.J. Trevor (Eds.), 35.

Pengaruh Gugus Metil pada Posisi Para dari Turunan 2-(P-Klorofenil)-Kuiazolin-4(3h)-On terhadap Aktivitas Analgesik pada Mencit

ORIGINALITY REPORT

%**20**

SIMILARITY INDEX

%**12**

INTERNET SOURCES

%**3**

PUBLICATIONS

%**11**

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1	Submitted to University of Muhammadiyah Malang Student Paper	%6
2	docplayer.info Internet Source	%3
3	www.scialert.net Internet Source	%1
4	documents.tips Internet Source	%1
5	Submitted to Intercollege Student Paper	%1
6	eprints.umm.ac.id Internet Source	%1
7	Submitted to Padjadjaran University Student Paper	%1
8	Veerachamy Alagarsamy, Durairaj Shankar, Muthuvel Murugan, Anees Ahmed Siddiqui,	%1

Ramadoss Rajesh. "Synthesis and Pharmacological Evaluation of Some 3-(4-Methylphenyl)-2-substituted amino-3H-quinazolin-4-ones as Analgesic and Anti-inflammatory Agents", Archiv der Pharmazie, 2007

Publication

9	media.neliti.com Internet Source	% 1
10	Submitted to Houston Community College Student Paper	<% 1
11	theses.bham.ac.uk Internet Source	<% 1
12	studylibid.com Internet Source	<% 1
13	pubs.acs.org Internet Source	<% 1
14	www.pharmacologyonline.unisa.it Internet Source	<% 1
15	link.springer.com Internet Source	<% 1
16	Submitted to Udayana University Student Paper	<% 1
17	sketchesofdream.blogspot.com Internet Source	<% 1

18 eprints.uns.ac.id
Internet Source

<% 1

19 journal.unair.ac.id
Internet Source

<% 1

20 theses.uinmataram.ac.id
Internet Source

<% 1

EXCLUDE QUOTES ON

EXCLUDE
BIBLIOGRAPHY ON

EXCLUDE MATCHES < 10
WORDS