

PETUNJUK DAN PAKET MATERI PRAKTIKUM
FARMAKOLOGI
SEMESTER GENAP TAHUN AKADEMIK 2018/2019



TIM PENYUSUN:
Dr. REFDANITA, M.Si., Apt.
PUTU RIKA VERYANTI, M.Farm Klin., Apt.
AINUN WULANDARI, M.Sc., Apt.
ANNISA FARIDA MUTI, M.Sc., Apt.
SISTER SIANTURI, M.Si.

LABORATORIUM FARMAKOLOGI
PROGRAM STUDI S1 FARMASI FAKULTAS FARMASI
INSTITUT SAINS DAN TEKNOLOGI NASIONAL JAKARTA

JANUARI 2018

DAFTAR ISI

	Halaman
Judul	
Daftar Isi	2
Kata Pengantar	3
Pengenalan Laboratorium Farmakologi	4
Peraturan dan Tata Tertib Praktikum Farmakologi	5
Materi Praktikum Farmakologi	7
Pengenalan Karakteristik dan Penanganan Hewan Coba	8
Perhitungan Dosis Obat pada Hewan Coba	18
Perhitungan Volume Obat pada Hewan Coba	20
Penggunaan Anastesi pada Hewan Coba	21
Eksperimen Dasar: Pengaruh Rute Pemberian terhadap Obat Sedatif Hipnotik	22
Eksperimen Dasar: Faktor Yang Mempengaruhi Efek Farmakologi (Variasi Biologi Dan Variasi Kelamin)	24
Eksperimen Dasar: Hubungan Dosis Obat Vs Respon	26
Obat Sistem Saraf Pusat: Uji Analgesik Akibat Induksi Kimia dengan Metode Geliat	28
Efek Obat Sistem Saraf Otonom: Pengaruh Obat Kolinergik dan Antikolinergik terhadap Kelenjar Saliva dan Mata	30
Efek Lokal Obat: Metode Anastesi Lokal	32
Efek Lokal Obat: Pengaruh Obat terhadap Membran dan Kulit Mukosa	36
Efek Diuretika: Uji Potensi Diuretika	39
Percobaan Uji Diabetes: Uji Kadar Glukosa dan Antidiabetes	43
Daftar Pustaka	47

KATA PENGANTAR

Segala puji bagi Allah SWT atas rahmat-Nya sehingga penyusun dapat menyelesaikan buku Petunjuk dan Paket Materi Praktikum Farmakologi Semester Genap Tahun Akademik 2018/2019. Paket materi praktikum ini berisi tentang dasar-dasar farmakologi terkait farmakokinetika dan farmakodinamik. Setelah mengikuti praktikum ini, mahasiswa diharapkan mampu memahami berbagai metode uji farmakologi praklinik terhadap khasiat dari bermacam-macam obat pada hewan uji. Selanjutnya hasil yang diperoleh dapat dimanfaatkan untuk melakukan uji klinis guna memperbaiki kualitas hidup dan kesejahteraan umat manusia

Penyusun menyadari masih banyak kekurangan yang terdapat dalam buku Petunjuk dan Paket Materi Praktikum Farmakologi ini, untuk itu penyusun sangat mengharapkan kritik dan saran yang bersifat membangun demi sempurnanya buku ini dan perbaikan di masa mendatang. Terima kasih.

Jakarta, Januari 2018

Tim Penyusun

PENGENALAN LABORATORIUM FARMAKOLOGI

Laboratorium Farmakologi dalam arti luas adalah wahana untuk pengembangan ilmu pengetahuan yang meliputi aktivitas pengajaran, pembelajaran, pengkajian dan penelitian yang berkaitan dengan obat dan pengobatan; sedangkan dalam arti sempit adalah tempat untuk melakukan eksperimen pengujian obat/ bahan obat baik efek terapi maupun toksisitasnya.

Uji farmakologik sebaiknya dilakukan secara langsung kepada subyek pengguna obat atau bahan yang akan diujikan. Hal ini berkaitan dengan faktor metabolisme yang berbeda bagi setiap jenis spesies. Namun akan berdampak fatal yang sulit untuk dapat dipertanggungjawabkan apabila eksperimen farmakologik langsung dilakukan kepada manusia. Untuk itu maka terlebih dahulu digunakan hewan uji; mula-mula dilakukan pada spesies dengan struktur sel yang paling sederhana, selanjutnya apabila terbukti aman baru dilakukan pada spesies yang lebih tinggi, demikian seterusnya hingga pada manusia.

Uji farmakologik selalu menggunakan hewan coba karena eksperimen ini merupakan uji praklinik sebelum bahan obat diujikan kepada manusia. Hewan coba atau hewan laboratorium adalah hewan yang sengaja dipelihara dan ditenakkan untuk dipakai sebagai hewan model, dan juga untuk mempelajari dan mengembangkan berbagai macam bidang ilmu dalam skala penelitian atau pengamatan laboratorik. *Animal model* atau hewan model adalah objek hewan sebagai imitasi (peniruan) manusia (atau spesies lain), yang digunakan untuk menyelidiki fenomena biologis atau patobiologis.

Penelitian ilmiah yang baik dimana digunakan hewan sebagai objek ataupun model kajian, maka tata kerjanya dievaluasi oleh **Komisi Etik Penggunaan Hewan**. Oleh karena itu, penggunaan hewan dalam kegiatan laboratorium pendidikan (praktikum) perlu selaras tata caranya dan memenuhi kriteria etika penggunaan hewan percobaan. Hewan uji yang digunakan dalam penelitian tetap harus dijaga hak-haknya yang dikenal sebagai *Animal Welfare* seperti yang tercantum dalam *five of freedom* yang terdiri dari lima kebebasan yaitu :

1. *Freedom from hunger and thirst*. Bebas dari rasa lapar dan haus, maksudnya adalah hewan harus diberikan pangan yang sesuai dengan jenis hewan dalam jumlah yang proporsional, higienis dan disertai dengan kandungan gizi yang cukup.
2. *Freedom from thermal and physical discomfort*. Hewan bebas dari kepanasan dan ketidaknyamanan fisik dengan menyediakan tempat tinggal yang sesuai dengan perilaku hewan tersebut.
3. *Freedom from injury, disease and pain*. Hewan harus bebas dari luka, penyakit dan rasa sakit dengan melakukan perawatan, tindakan untuk pencegahan penyakit, diagnosa penyakit serta pengobatan yang tepat terhadap binatang peliharaan.
4. *Freedom to express most normal pattern of behavior*. Hewan harus bebas mengekspresikan perilaku normal dan alami dengan menyediakan kandang yang sesuai baik ukuran maupun bentuk, termasuk penyediaan teman (binatang sejenis) atau bahkan pasangan untuk berinteraksi sosial maupun melakukan perkawinan.
5. *Freedom from fear and distress*. Hewan bebas dari rasa takut dan penderitaan dilakukan dengan memastikan bahwa kondisi dan perlakuan yang diterima hewan peliharaan bebas dari segala hal yang menyebabkan rasa takut dan stress seperti konflik dengan spesies lain dan gangguan dari predator.

PERATURAN DAN TATA TERTIB PRAKTIKUM FARMAKOLOGI

A. PERATURAN

1. Materi praktikum Farmakologi terdiri dari praktikum dasar-dasar farmakologi terkait farmakokinetika, farmakodinamik dan berbagai metode uji farmakologi praklinik terhadap khasiat dari bermacam-macam obat pada hewan uji.
2. Peserta praktikum adalah mahasiswa yang telah:
 - a. Mengambil mata kuliah Praktikum Farmakologi dan tercantum dalam Kartu Studi.
 - b. Tercantum dalam daftar hadir.
3. Praktikan yang berhalangan mengikuti praktikum, **wajib** memberi keterangan tertulis selambat-lambatnya tiga hari setelah hari praktikum; sedangkan untuk yang berhalangan akibat hal-hal yang terencana **wajib** memohon ijin sebelumnya.
3. Nilai diperhitungkan dari nilai harian, ujian tengah semester dan ujian akhir semester dengan dasar penilaian sebagai berikut:
 - a. Nilai harian : kehadiran (20%), *pretest* (5%), laporan (15%)
 - b. UTS : 30%
 - c. UAS : 30%
4. Skala penilaian akhir sebagai pengukur hasil belajar mahasiswa dinyatakan sebagai berikut:

Taraf Penguasaan (%)	Nilai Huruf	Nilai Numerik
> 80,0	A	4
75,0-79,99	A-	3,7
72,00-74,99	B+	3,3
68,00-71,99	B	3
65,00-67,99	B-	2,7
62,00-64,99	C+	2,3
55,00-61,99	C	2
41,00-54,99	D	1
< 40,99	E	0

B. TATA TERTIB

1. Praktikan **wajib** berada di laboratorium 15 menit sebelum praktikum dimulai, untuk mempersiapkan peralatan yang diperlukan.
2. Praktikan yang terlambat 15 menit setelah praktikum dimulai tidak diperkenankan mengikuti praktikum, kecuali ada alasan yang dapat dipertanggungjawabkan dan dapat diterima.
3. Praktikan **wajib** memakai jas praktikum dan kartu identitas diri (nama dada) selama kegiatan praktikum di laboratorium.
4. Pada saat praktikum, praktikan **wajib** berpakaian rapi dan sopan, tidak memakai sandal, sepatu tidak boleh diinjak, serta rambut diatur sedemikian rupa sehingga rapi. Kuku **wajib** dipotong pendek dan tidak diperkenankan memakai cat kuku.
5. Praktikan yang meninggalkan praktikum sebelum waktu praktikum habis, **wajib** meminta ijin kepada pembimbing yang bertugas dengan alasan yang dapat dipertanggungjawabkan dan dapat diterima.

6. Praktikan **wajib** menyiapkan sendiri kelengkapan peralatan praktikum yang tidak disediakan oleh laboratorium seperti masker, sarung tangan, kertas koran, penggaris, spidol, label, tissue, lap dan lain-lain.
7. Praktikan **wajib** memperlakukan hewan coba dengan bijaksana, memelihara peralatan laboratorium, menghemat bahan dan memelihara kebersihan laboratorium.
8. Selesai praktikum, meja praktikum dan semua peralatan laboratorium yang digunakan **wajib** dibersihkan dan dikembalikan ke tempat semula.
9. Praktikan **wajib** melaporkan dan mengganti peralatan yang dihilangkan/ dipecahkan/ dirusak dengan kualitas yang setara.
10. Praktikan **wajib** menyiapkan jurnal praktikum sebelum memasuki laboratorium. Jurnal meliputi JUDUL, TUJUAN, DASAR TEORI, PROSEDUR KERJA (ditulis tangan). HASIL PENGAMATAN dan PEMBAHASAN dikumpulkan pada praktikum berikutnya.

C. PELANGGARAN TERHADAP PERATURAN DAN TATA TERTIB

Pelanggaran terhadap peraturan dan tata tertib dapat dikenakan sanksi berupa:

1. Peringatan
2. Penghentian praktikum
3. Penundaan masa praktikum
4. Tindakan administratif lain

Tindakan ad.1 dan ad.2 dapat dilakukan oleh pembimbing praktikum. Tindakan ad.3 dan ad.4 hanya dapat dilakukan oleh Program Studi atas usulan Penanggungjawab Praktikum Farmakologi dan Kepala Laboratorium Kelompok Biologi Farmasi

D. PERATURAN UJIAN PRAKTIKUM

Praktikan berhak mengikuti ujian praktikum apabila telah:

1. Menyelesaikan sekurang-kurangnya 80% jumlah percobaan yang dilakukan.
2. Mengganti alat praktikum yang hilang atau pecah.

E. PENUTUP

1. Hal yang belum diatur dan ditetapkan dalam peraturan ini akan diatur tersendiri kemudian.
2. Peraturan dan Tata Tertib Praktikum ini berlaku sejak tanggal ditetapkan.

Jakarta, Januari 2018

Tim Penyusun

MATERI PRAKTIKUM FARMAKOLOGI

Topik	Materi
Responsi pendahuluan praktikum	<ul style="list-style-type: none">- Pengenalan Laboratorium- Peraturan dan Tata Tertib- Jadwal dan Materi Praktikum Farmakologi- Tim Pengajar Praktikum Farmakologi
<i>Handling</i> hewan coba	<ul style="list-style-type: none">- Pengenalan Karakteristik dan Penanganan Hewan Coba- Perhitungan Dosis dan Volume Obat pada Hewan Coba
Materi 1	Pengaruh Rute Pemberian terhadap Obat Sedatif Hipnotik
Materi 2	Faktor yang Mempengaruhi Dosis Obat (Variasi Biologi dan Variasi Kelamin)
Materi 3	Hubungan Dosis Obat VS Respon
Materi 4	Uji Analgesik Akibat Induksi Kimia dengan Metode Geliat
Materi 5	Pengaruh Obat Kolinergik dan Antikolinergik terhadap Kelenjar Saliva dan Mata
Materi 6	Pengaruh Obat terhadap Kulit dan Membran Mukosa
Materi 7	Metode Anastesi Lokal
Materi 8	Uji Potensi Diuretika
Materi 9	Uji Kadar Glukosa Darah dan Antidiabetes

Tim Pengajar:

1. Dr. Refdanita, M.Si., Apt.
2. Putu Rika Veryanti, M.Farm Klin., Apt.
3. Ainun Wulandari, M.Sc., Apt.
4. Annisa Farida Muti, M.Sc., Apt.
5. Sister Sianturi, M.Si.

PENGENALAN KARAKTERISTIK DAN PENANGANAN HEWAN COBA

Percobaan pada praktikum Farmakologi dilakukan terhadap hewan hidup, oleh karena itu hewan coba harus diperlakukan dengan bijaksana. Perlakuan yang tidak wajar terhadap hewan coba dapat menimbulkan hasil pengamatan yang menyimpang sehingga tujuan pengamatan tidak tercapai.

Beberapa hewan coba yang dapat digunakan untuk mengamati efek farmakologi obat diantaranya adalah mencit, tikus, marmot dan kelinci. Hewan coba tersebut mempunyai karakteristik yang berbeda-beda. Untuk dapat menangani hewan coba dengan baik dan benar perlu dipahami karakteristik masing-masing hewan coba.

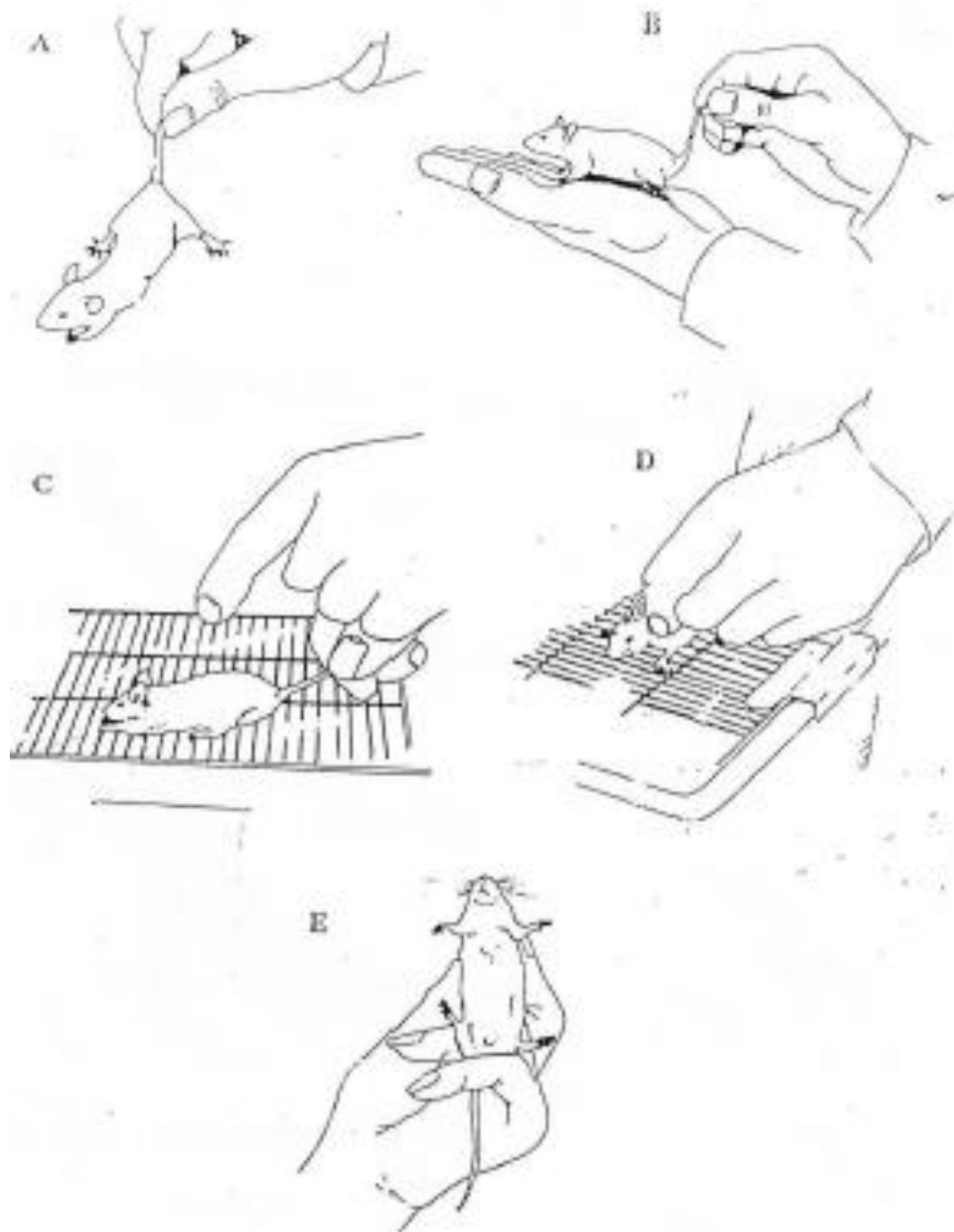
1. Mencit

Karakteristik Utama Mencit

Mencit (*Mus musculus*) adalah hewan coba yang mudah ditangani. Ia bersifat penakut, fotofobia, cenderung berkumpul sesamanya, serta lebih aktif di malam hari dari pada siang hari. Aktivitas mencit dapat terganggu dengan keberadaan manusia. Suhu tubuh normal 37,4°C dan laju respirasi normal 163 kali per menit.

Cara Memperlakukan Mencit


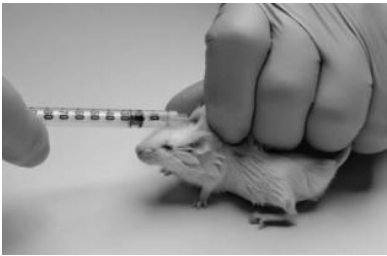
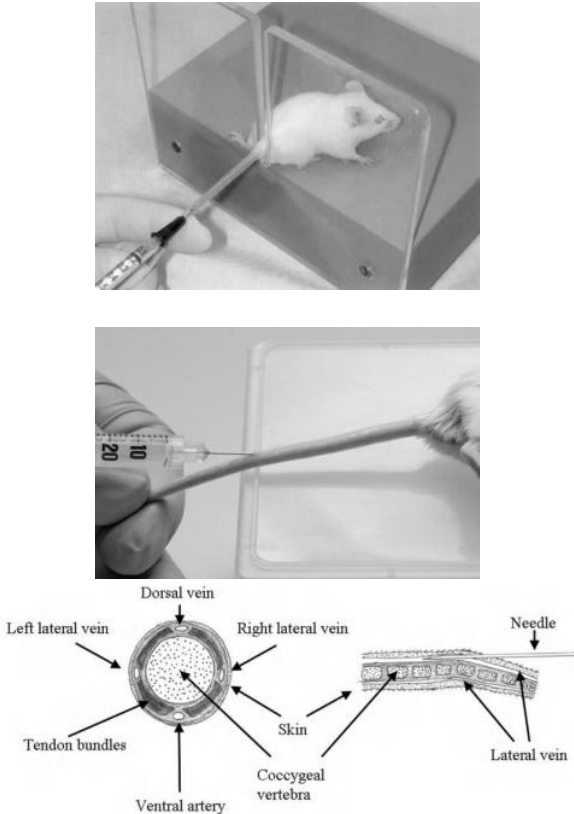
- a. Mencit diangkat dengan memegangnya pada ujung ekornya menggunakan tangan kanan (3-4 cm dari ujung), letakkan pada suatu tempat yang permukaannya tidak licin, misalnya kasa dan ram kawat, sehingga ketika dibiarkan mencit dapat menjangkau mencengkeram kawat dengan kaki depannya.
- b. Jika diletakkan pada tempat yang rata seperti meja, sebisa mungkin jangan menarik ekor mencit dengan paksa dan terlalu kuat, ikuti gerakan mencit dan tarik ketika tahanan mencit tidak terlalu kuat.
- c. Untuk memegang mencit, telunjuk dan ibu jari tangan kiri menjepit kulit tengkuknya sedangkan tangan kanan masih memegang ekornya, setelah itu tubuh mencit dapat diangkat dan dibalikkan sehingga permukaan perut menghadap ke praktikan.
- d. Untuk memudahkan pemberian obat, ekor mencit yang dipegang oleh tangan kanan dipindahkan dan dijepitkan di antara jari manis dan jari kelingking tangan kiri, hingga mencit cukup erat dipegang. Pemberian obat kini dapat dimulai.





Gambar 1. Urutan tata cara mengambil mencit dari kandang (A) sampai memegangnya untuk siap diberi perlakuan (B, C, D, E)

Cara Pemberian Obat pada Mencit

Tabel I. Cara pemberian obat pada mencit

Cara Pemberian	Keterangan	Gambar
Oral	Cairan obat diberikan dengan menggunakan sonde oral. Sonde oral ditempelkan pada langit-langit mulut atas mencit, kemudian perlahan-lahan dimasukkan sampai ke esofagus dan cairan obat dimasukkan	
Subkutan	Kulit di daerah tengkuk diangkat dan ke bagian bawah kulit dimasukkan obat dengan menggunakan alat suntik 1 ml & jarum ukuran 27G/ 0,4 mm. Selain itu juga bisa di daerah belakang tikus	
Intravena	<p>Mencit dimasukkan ke dalam kandang restriksi mencit, dengan ekornya menjulur keluar. Ekornya dicelupkan ke dalam air hangat (28-30 °C) selama beberapa menit agar pembuluh vena ekor mengalami dilatasi, sehingga memudahkan pemberian obat ke dalam pembuluh vena.</p> <p>Pemberian obat dilakukan dengan menggunakan jarum suntik no. 24.</p> <p>Penggunaan alcohol/ bahan antiseptic lain justru menyebabkan vasokonstriksi sehingga akan mempersulit masuknya jarum.</p>	

Intramuskular	Obat disuntikkan pada paha posterior dengan jarum suntik no. 24.	
Intraperitoneal	Pada saat penyuntikan, posisi kepala lebih rendah dari abdomen. Jarum disuntikkan dengan sudut sekitar 100 dari abdomen pada daerah yang sedikit menepi dari garis tengah, agar jarum suntik tidak mengenai kandung kemih. Penyuntikan tidak di daerah yang terlalu tinggi untuk menghindari terjadinya penyuntikan pada hati.	

Cara Mengorbankan Mencit

Hewan dikorbankan bila terjadi rasa sakit yang hebat atau lama akibat suatu eksperimen. Hewan dikorbankan dengan cara eutanasia (kematian tanpa rasa sakit). Terdapat beberapa cara mengorbankan hewan yaitu:

- a. Cara terbaik dengan menggunakan karbon dioksida (CO₂) dalam wadah khusus.
- b. Penyuntikan pentobarbital natrium tiga kali dosis normal (135-180 mg/kgBB).
- c. Dengan cara fisik dapat dilakukan dislokasi leher. Cara ini merupakan cara yang paling cepat dilaksanakan, mudah dan paling berperikemanusiaan. Hewan dipegang pada ekornya kemudian ditempatkan pada permukaan yang bisa dijangkaunya, sehingga mencit akan merenggangkan badannya. Pada tengkuknya kemudian ditempatkan suatu penahan, misalnya sebatang besi seukuran pensil yang dipegang dengan satu tangan. Tangan lainnya kemudian menarik ekornya dengan keras, sehingga lehernya akan terdislokasi, dan mencit akan terbunuh.



Gambar 2. Cara mengorbankan mencit

2. Tikus

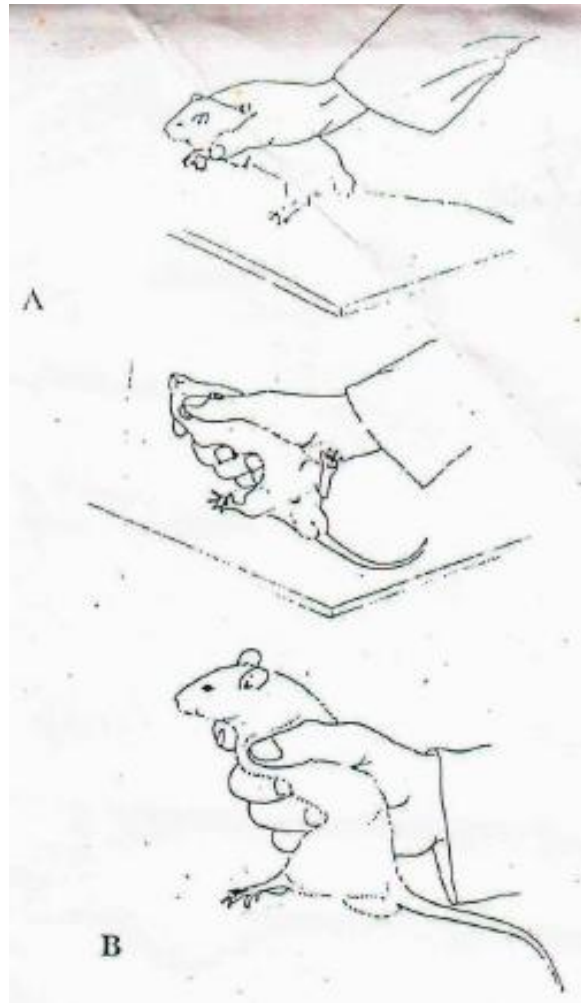
Karakteristik Utama Tikus

Tikus (*Rattus norvegicus*) tidak begitu bersifat fotofobik dibandingkan dengan mencit dan kecenderungan untuk berkumpul sesamanya sangat kurang. Selain itu tikus merupakan hewan yang cerdas, mudah ditangani dan relatif resisten terhadap infeksi. Aktivasinya tidak begitu terganggu dengan adanya manusia di sekitarnya. Bila diperlakukan kasar dan atau makanan kurang, tikus menjadi galak/ liar dan sering menyerang si pemegang. Suhu tubuh normal 37,5-38,0°C dan laju respirasi normal 210 kali per menit.

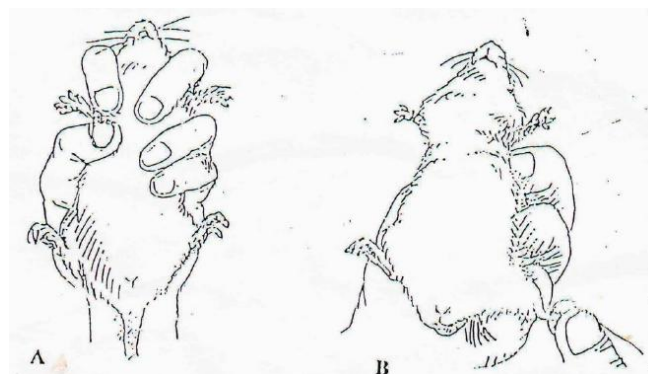
Cara Memperlakukan Tikus

Tikus dapat diperlakukan sama seperti mencit, hanya harus diperhatikan bahwa sebaiknya bagian ekor yang dipegang adalah bagian pangkal ekor. Tikus dapat diangkat dengan memegang perutnya ataupun dengan cara diangkat dari kandangnya dengan memegang tubuhnya/ ekornya dari belakang, kemudian diletakkan di atas permukaan kasar. Tikus dipegang dengan tangan kiri dengan cara menjepit leher pada bagian tengkuk dengan jari tengah dan telunjuk, dan ibu jari diselipkan ke depan untuk menjepit kaki kanan depan tikus, sedangkan jari manis dan kelingking menjepit kaki kiri depan tikus, tangan kanan tetap memegang ekor tikus.

Untuk melakukan pemberian obat secara IP atau IM, tikus dipegang pada bagian belakang badannya. Hal ini hendaklah dilakukan dengan mulus tanpa ragu-ragu. Tikus tidak mengelak apabila dipegang dari atas, tetapi bila dipojokkan ke sudut; ia akan menjadi panik dan menggigit.



Gambar 3. Urutan tata cara mengambil tikus, (A, menangkap bagian pada bahu), (B, kepala dan bahu sedikit bebas)



Gambar 4. Memegang tikus untuk pemberian obat secara oral (A) dan secara intramuscular atau intraperitoneal (B)

Cara Pemberian Obat pada Tikus

Pemberian obat secara oral, subkutan, intravena, intramuskular maupun intraperitoneal dapat diberikan dengan cara yang sama seperti pada mencit. Penyuntikan subkutan dapat pula dilakukan di bawah kulit abdomen selain pada tengkuk.

Cara Mengorbankan Tikus

- a. Cara kimia dapat dilakukan dengan menggunakan gas CO₂, eter dan pentobarbital dengan dosis yang sesuai.
- b. Cara fisik dapat dilakukan sebagai berikut : Tikus di atas sehelai kain, kemudian badan tikus termasuk ke dua kaki depannya dibungkus. Tikus dibunuh dengan salah satu cara berikut :
 - Belakang telinganya dipukul dengan tongkat.
 - Peganglah tikus dengan perutnya menghadap ke atas, kemudian pukullah bagian belakang kepala permukaan yang keras seperti permukaan meja atau logam, dengan sangat keras.

3. Kelinci

Karakteristik Utama Kelinci

Kelinci (*Cuniculus forma domestica*) jarang bersuara, hanya dalam keadaan nyeri luar biasanya akan bersuara dan pada umumnya cenderung untuk berontak apabila merasa keamanannya terganggu. Suhu rektal kelinci sehat adalah antara 38,5-40°C, pada umumnya 39,5°C. Suhu rektal ini berubah apabila hewan tersebut tereksitasi, ataupun karena gangguan lingkungan. Laju respirasi kelinci dewasa normal adalah 38-65 kali per menit, pada umumnya 50 kali per menit (pada kelinci muda, laju ini dipercepat, dan pada kelinci bayi bisa mencapai 100 per menit).

Cara Memperlakukan Kelinci

Kelinci harus diperlakukan dengan halus namun sigap karena cenderung untuk berontak. Menangkap atau memperlakukan kelinci jangan dengan mengangkatnya pada telinga karena dapat mengganggu pembuluh darah dan syaraf. Kulit pada leher kelinci dipegang dengan tangan kiri dan bagian belakangnya diangkat dengan tangan kanan) lalu badannya didekapkan ke dekat tubuh.



A






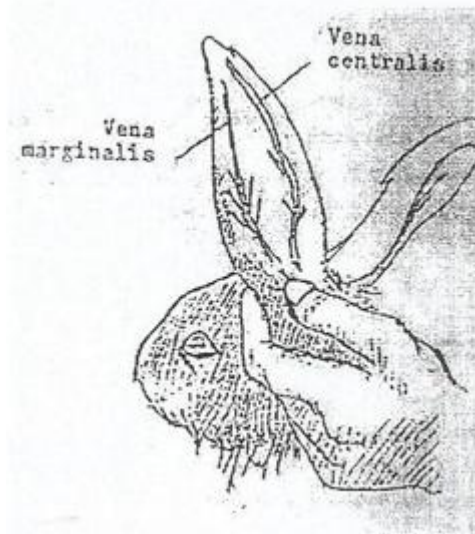
B

Gambar 5. Cara menangkap (A) dan menggendong kelinci (B)

Cara Pemberian Obat pada Kelinci

Tabel II. Cara pemberian obat pada kelinci

Cara Pemberian	Keterangan	Gambar
Oral	<p>Pada umumnya pemberian obat dengan cara ini dihindari, tetapi bila dipakai juga maka digunakan alat penahan rahang (<i>mouth block</i>) berupa pipa kayu/plastik yang berlubang, panjang 12 cm, diameter 3 cm dan diameter lubang 7 mm. <i>Mouth block</i> diletakkan diantara gigi depan dengan cara menahan rahang dengan ibu jari dan telunjuk. Masukkan kateter melalui lubang pada <i>mouth block</i> sekitar 20 – 25 cm. Untuk memeriksa apakah kateter benar masuk ke oesofagus bukan ketrakea, celupkan ujung luar kateter masuk ke trakhea.</p>	
Subkutan	<p>Pemberian obat secara sub kutan dilakukan pada sisi sebelah pinggang atau tengkuk dengan cara kulit diangkat dan jarum (25-26 g) ditusukkan dengan arah anterior. Dengan volume pemberian maksimal 1% BB</p>	
Intravena	<p>Penyuntikan di vena marginalis dan dilakukan pada daerah dekat ujung telinga. Sebelumnya telinga dibasahi dahulu dengan air hangat selama beberapa menit.</p> <p>Penggunaan alcohol/ bahan antiseptic lain justru menyebabkan vasokonstriksi sehingga akan mempersulit masuknya jarum.</p>	
Intramuskular	<p>Penyuntikan dilakukan pada otot kaki belakang. Hindari otot posterior femur karena risiko kerusakan saraf siatik. Gunakan jarum ukuran 25ga dan volume pemberian tidak lebih 0.5-1.0 ml/tempat penyuntikan</p>	
Intraperitoneal	<p>Posisi kelinci diatur sedemikian sehingga letak kepala lebih rendah dari pada perut. Penyuntikkan dilakukan pada garis tengah di muka kandung kencing.</p>	



Gambar 6. Pembuluh darah vena pada kelinci

Cara Mengorbankan Kelinci

- a. Dengan menggunakan karbon dioksida (CO₂)
- b. Dengan injeksi pentobarbital natrium 350 mg secara intra vena
- c. Dengan cara dislokasi leher
 - Pegang kaki belakang kelinci dengan tangan kiri sehingga badan dan kepalanya tergantung ke bawah, menghadap ke kiri. Dengan jari-jari tangan kanan dikeraskan, pukulkanlah sisi telapak tangan kanan dengan keras kepada tengkuk kelinci. Selain tangan dapat juga digunakan alat misalnya tongkat.
 - Tempatkan kelinci disebuah meja dengan tangan kiri, angkat badannya pada telinga sedemikian sehingga kaki depannya tepat tergantung di atas meja. Pada kondisi ini pukulkan tongkat dengan keras dibelakang telinganya.



Gambar 7. Cara mengorbankan kelinci

Tabel III. Karakteristik hewan coba

No	Karakteristik	Mencit <i>Mus musculus</i>	Tikus <i>Rattus rattus</i>	Marmot <i>Cavia porcellus</i>	Kelinci <i>Oryzotologus cuniculus</i>
1	Pubertas	35 hari	40 - 60 hari	60 - 70 hari	4 bulan
2	Masa beranak	Sepanjang tahun	Sepanjang tahun	Mei - September	-
3	Lama hamil	19 - 20 hari	21 - 23 hari	63 hari	28 - 36 hari
4	Jumlah sekali lahir	4 - 12 ekor (6 - 8 biasanya)	6 - 8 ekor	2 - 5 ekor	5 - 6 ekor
5	Lama hidup	2 - 3 tahun	2 - 3 tahun	7 - 8 tahun	8 tahun
6	Masa tumbuh	6 bulan	4 - 5 bulan	15 bulan	4 - 6 bulan
7	Masa laktasi	21 hari	21 hari	21 hari	40 - 60 hari
8	Frekuensi kelahiran/ tahun	4	7	4	3 - 4
9	Suhu tubuh	37,9 - 39,2	37,7 - 38,8	37,8 - 39,5	38,5 - 39,5
10	Kecepatan respirasi	136-216/menit	100-150/menit	100-150/menit	50-60/menit
11	Tekanan darah	147/106 S/D	130/95 S/D	-	110/80 S/D
12	Volume darah	7,5 % bb	7,5 % bb	6 % bb	5 % bb
13	Luas permukaan	$\emptyset = K\sqrt{g^2}$	$\emptyset = K\sqrt{g^2}$	$\emptyset = K\sqrt{g^2}$	$\emptyset = K\sqrt{g^2}$
		K = 11,4	K = 9,13	K = 8,88	K = 12,88
		g = berat badan	g = berat badan	g = berat badan	g = berat badan

PERHITUNGAN DOSIS OBAT PADA HEWAN COBA

Untuk dapat memperoleh efek farmakologis yang sama dari suatu obat pada setiap spesies hewan percobaan, diperlukan data mengenai aplikasi dosis secara kuantitatif. Perhitungan konversi tersebut akan lebih diperlukan bila obat akan dipakai pada manusia dan pendekatan terbaik adalah dengan menggunakan **perbandingan luas permukaan tubuh**. Beberapa spesies hewan percobaan yang sering digunakan, dipolakan perbandingan luas permukaan tubuhnya. Sebagai tambahan ditentukan pola perbandingan terhadap luas permukaan tubuh manusia.

Tabel IV. Konversi dosis berdasarkan perbandingan luas permukaan tubuh hewan coba

Hewan	Mencit 20 g	Tikus 200 g	Marmot 400 g	Kelinci 1,5 kg	Kucing 2,0 kg	Kera 4,0 kg	Anjing 12,0 kg	Manusia 70 kg
Mencit 20 g	1.0	7.0	12.25	27.8	29.7	64.1	124.2	387.9
Tikus 200 g	0.14	1.0	1.74	3.9	4.2	9.2	17.8	56.0
Marmot 400 g	0.08	0.57	1.0	2.25	2.4	5.2	10.2	31.5
Kelinci 1,5 kg	0.04	0.25	0.44	1.0	1.08	2.4	4.5	14.2
Kucing 2,0 kg	0.03	0.23	0.41	0.92	1.0	2.2	4.1	13.0
kera 4,0 kg	0.016	0.11	0.19	0.42	0.45	1.0	1.9	6.1
Anjing 12,0 kg	0.008	0.06	0.10	0.22	0.24	0.52	1.0	3.1
Manusia 70 kg	0.0026	0.018	0.031	0.07	0.076	0.16	0.32	1.0

Diambil dari : D.R. Laurence & A.L. Bacharach, Evaluation of Drug Activities : Pharmacometrics, 1964

CONTOH SOAL 1

Diketahui : Dosis fenobarbital pada manusia 70 kg = 100 mg

Ditanya : Dosis fenobarbital pada anjing 12 kg?

Jawab : Faktor konversi manusia 70 kg → anjing 12 kg (**lihat tabel**) = 0,32
maka dosis fenobarbital pada anjing 12 kg
= 0,32 x 100 mg
= 32 mg

*hal ini menunjukkan bahwa dapat diramalkan efek farmakologi fenobarbital dengan dosis 100 mg pada manusia 70 kg memiliki efek yang sama dengan efek farmakologi fenobarbital dengan dosis 32 mg pada anjing 12 kg

CONTOH SOAL 2

Diketahui : Dosis fenobarbital pada manusia 70 kg = 100 mg

Ditanya : Dosis fenobarbital pada tikus 250 g?

Jawab :

CONTOH SOAL 3

Diketahui : Dosis fenobarbital pada tikus 200 g = 2 mg

Ditanya : Dosis fenobarbital pada mencit 25 g?

Jawab :

PERHITUNGAN VOLUME OBAT PADA HEWAN COBA

Volume cairan yang diberikan pada hewan percobaan harus diperhatikan tidak melebihi jumlah tertentu. Senyawa yang tidak larut dibuat dalam bentuk suspensi dalam gom dan diberikan dengan rute per oral.

Untuk menghitung volume obat pada hewan coba, harus diketahui:

1. Perhitungan dosis obat yang akan diberikan
2. Jenis sediaan obat yang tersedia di laboratorium
3. Ukuran jarum suntik yang tersedia di laboratorium

Tabel V. Batas maksimal volume untuk tiap rute pemberian pada hewan coba

Hewan Percobaan	Batas maksimal (ml) untuk tiap rute pemberian				
	IV	IM	IP	SK	PO
Mencit (20-30g)	0,5	0,05	1,0	0,5-1,0	1,0
Tikus (200g)	1,0	0,1	2-5,0	2,0-5,0	5,0
Hamster (50g)	-	0,1	1-2,0	2,5	2,5
Marmot (250g)	-	0,25	2-5,0	5,0	10,0
Merpati (300g)	2,0	0,5	2,0	2,0	10,0
Kelinci (1,5kg)	5-10,0	0,5	10-20,0	5-10,0	20,0
Kucing (3kg)	5-10,0	1,0	10-20,0	5-10,0	50,0
Anjing (5kg)	10-20,0	5,0	20-50,0	10,0	100,0

Diambil dari : M. Bourcard, et al, Pharmacodynamic, Guide de travaux pratiques, 1981-1982

CONTOH SOAL 1

Diketahui : Dosis fenobarbital pada manusia 70 kg = 100 mg
Sediaan fenobarbital yang tersedia di laboratorium (Sibital®) = 200 mg/2 ml

Ditanya : Volume pemberian Sibital® pada anjing 12 kg?

Jawab : Faktor konversi manusia 70 kg → anjing 12 kg (**lihat tabel**) = 0,32
maka dosis fenobarbital pada anjing 12 kg
= 0,32 x 100 mg
= 32 mg

Volume pemberian Sibital® pada anjing 12 kg

$$= \frac{32 \text{ mg}}{200 \text{ mg}} \times 2 \text{ ml}$$

$$= 0,32 \text{ ml}$$

*menggunakan jarum suntik ukuran 1 ml

HITUNG VOLUME PEMBERIAN OBAT CONTOH 2 & 3 JIKA DIKETAHUI SEDIAAN FENOBARBITAL YANG TERSEDIA DI LABORATORIUM (SIBITAL®) = 200 MG/2 ML

PENGUNAAN ANASTESI PADA HEWAN COBA

Tabel VI. Data anestesi umum pada hewan coba

Hewan percobaan	Anestetika	Kepekatan Larutan dan Pelarut	Dosis	Rute Pemberian
Mencit dan Tikus	Eter			Inhalasi
	kloralose	2% dalam NaCl fisiologis	300 mg/ kg	i.p.
	Uretan	10-25% dalam NaCl Fisiologis	1-1.25 gr/ kg	i.p.
	Nembutal	65 mg/ml	40-60 mg/ kg (kerja singkat) 80-100 mg/ kg (kerja lama)	i.p. atau i.v.
	Pentoparbital Na	4.5-6% dalam NaCl Fisiologis	45-60 mg/ kg 35 mg / kg	i.p. i.v.
	Heksobarbital	7.5% dalam NaCl Fisiologis	75 mg / kg	i.p.
		4.7% dalam NaCl fisiologis	47 mg/ kg	i.v.
Kelinci	Eter			inhalasi
	Uretan	10% dalam NaCl Fisiologis	19 mg/ kg	i.p./i.v.
	Kloralose + Nembutal	1% dalam NaCl fisiologis 65 mg / ml	100 mg/ kg 10 mg/ kg	i.v.
	Pentobarbital Na	5% dalam NaCl fisiologis	22 mg/ kg (kerja lama) 11 mg/ kg (kerja singkat)	i.v. i.v.
	Pentotal	5% dalam aquades	10-20 mg/ kg (menurut jangka waktu kerja)	i.v.
	Morfin	5% dalam aquades	100 mg/ kg	s.c.
Marmot	Eter			Inhalasi
	Kloroform			inhalasi
	Uretan	10-25% dalam NaCl Fisiologis hangat	19 mg/kg	i.p.
	Kloralose	2% dalam NaCl fis	150 mg/kg	i.p.
	Pentobarbital		28 mg/kg	i.p.
	Nembutal	seperti pada tikus		
Kera	Eter			Inhalasi
	Kloralose	1-2% dalam NaCl fisi	100-200 mg/kg	
	Pentotal	1% dalam aquades	20-25 mg/kg	i.v.
Anjing	Kloralose		100-200 mg/kg	i.v.

EKSPERIMAN DASAR

(PENGARUH RUTE PEMBERIAN TERHADAP OBAT SEDATIF HIPNOTIK)

Tujuan Praktikum

Setelah menyelesaikan percobaan ini, mahasiswa dapat:

1. Melakukan cara pemberian obat melalui berbagai rute pemberian obat pada mencit.
2. Mengamati pengaruh rute pemberian obat terhadap efek yang timbul.
3. Mengetahui respon sedasi pada mencit.
4. Memahami awal mula kerja dan durasi efek sedasi.

Teori Dasar

Rute pemberian obat merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi efek obat, karena karakteristik lingkungan fisiologis, anatomi dan biokimiawi yang berbeda pada daerah kontak mula obat dan tubuh. Karakteristik ini berbeda karena jumlah suplai darah yang berbeda, struktur anatomi dari lingkungan kontak antara obat-tubuh yang berbeda, enzim-enzim dan getah-getah fisiologis yang terdapat di lingkungan tersebut berbeda. Hal ini menyebabkan jumlah obat yang dapat mencapai kerjanya dalam jangka waktu tertentu akan berbeda, tergantung dari rute pemberian obat. Meskipun rute pemberian obat secara oral merupakan cara yang paling lazim, seringkali rute ini tidak digunakan mengingat hal-hal yang dikemukakan, mengingat kondisi penerima obat dan didasarkan juga oleh sifat-sifat obat itu sendiri.

Alat, Bahan dan Prosedur

Hewan coba	:	Mencit putih, jantan (jumlah 5 ekor), bobot tubuh 20-30 g
Obat	:	Diazepam 5 mg/ 70 kgBB manusia
Alat	:	Sprit injeksi 1 ml, jarum sonde oral, bejana untuk pengamatan, timbangan hewan, stop watch, kandang restriksi

Prosedur:

1. Siapkan mencit. Sebelum pemberian obat, amati kelakuan normal masing-masing mencit selama 10 menit.
2. Hitung dosis dan volume pemberian obat dengan tepat untuk masing-masing mencit.
3. Berikan larutan diazepam 5 mg/ 70 kgBB manusia secara PO, IV, IP, IM dan SC; catat waktu pemberiannya.
4. Tempatkan mencit ke dalam bejana untuk pengamatan.
5. Catat dan tabelkan pengamatan masing-masing kelompok. Bandingkan hasilnya.

Hewan	Obat	Rute	Pengamatan			Onset Kerja Obat (menit)	Durasi Kerja Obat (menit)
			Waktu Pemberian Obat (menit)	Waktu Hilang <i>Righting Reflex</i> (menit)	Waktu Kembali <i>Righting Reflex</i> (menit)		
Mencit	Diazepam 5 mg/ 70 kgBB manusia	PO					
Mencit	Diazepam 5 mg/ 70 kgBB manusia	SC					
Mencit	Diazepam 5 mg/ 70 kgBB manusia	IV					
Mencit	Diazepam 5 mg/ 70 kgBB manusia	IP					
Mencit	Diazepam 5 mg/ 70 kgBB manusia	IM					

Mencit yang mengantuk akan tampak diam (umumnya di sudut ruang) dan tampak lunglai. Mencit dikatakan tidur atau mengalami efek sedasi, apabila tubuhnya dibalik dan berada pada posisi terlentang maka tidak akan kembali tertelungkup. Jadi, untuk melihat kapan tepatnya terjadi respon awal sedasi maka harus sering membalikkan badan mencit pada posisi terlentang.

Righting reflex adalah refleks mencit yang apabila tubuhnya dibalik dan berada pada posisi terlentang, maka akan kembali tertelungkup.

Onset kerja adalah mula kerja obat (diamati waktu antara pemberian obat sampai hilangnya righting reflex hingga tidur)

Durasi kerja adalah lama kerja obat (diamati waktu antara hilangnya righting reflex hingga tidur, sampai kembalinya efek tersebut)

EKSPERIMEN DASAR
FAKTOR YANG MEMPENGARUHI EFEK FARMAKOLOGI
(VARIASI BIOLOGI DAN VARIASI KELAMIN)

Tujuan Praktikum

Setelah menyelesaikan percobaan ini, mahasiswa dapat mengenal dan mengamati berbagai faktor yang memodifikasi obat serta mengajukan hal-hal yang melandasi pengaruh faktor-faktor tersebut secara teoritis dan praktis

Teori Dasar

Banyak faktor yang berpengaruh pada efek obat yang diberikan. Dalam eksperimen rute pemberian obat, telah ditelaah faktor ini pada efek obat. Kalau dikatakan bahwa berbagai faktor mempengaruhi dosis obat, maka hal ini hendaknya dilihat dalam kaitan pengaruh faktor ini terhadap efek obat, sehingga dengan demikian dosis obat perlu disesuaikan.

Faktor-faktor yang mempengaruhi efek obat dapat dikelompokkan dalam dua kelompok besar yaitu (1) faktor-faktor lingkungan luar tubuh penerima obat dan (2) faktor-faktor internal pada penerimaan obat. Kedua faktor ini pada dasarnya saling berkaitan. Faktor-faktor lingkungan luar tubuh penerima obat dapat membawa perubahan fundamental dalam diri penerima obat, yang kemudian memiliki perubahan yang permanen sebagai ciri khasnya, atau memperoleh perubahan sementara yang reversibel.

Faktor-faktor pada penerima obat yang dapat mempengaruhi efek obat antara lain usia, status fungsional dan struktural (kondisi patologis dari penerima obat yang dapat memodifikasi fungsi dan/atau struktur sel, jaringan, organ maupun sistem tubuhnya dan faktor genetiknya), jenis kelamin, bobot tubuh dan luas permukaan, suasana kejiwaan penerima obat dan kondisi mikroflora saluran pencernaan.

Pada umumnya faktor-faktor yang sama antara penerima obat (misalnya usia, jenis kelamin, bobot tubuh, luas permukaan tubuh dan ras) pada pemberian obat yang sama, dengan dosis sama dan rute pemberian sama masih dapat diamati efek farmakologi secara kuantitatif berbeda, meskipun status fungsional dan struktural penerima obat adalah sama. Oleh karena itu diambil kesimpulan bahwa yang menyebabkan perbedaan ini adalah variasi biologik antara penerima obat. Sebagai makhluk hidup yang dinamis, selalu ada perbedaan sesaat atau tetap antara sesamanya, karena pengalaman yang berbeda maupun yang ditanggapi secara berbeda.

Jenis kelamin dapat mengakibatkan perbedaan yang kualitatif dalam efek farmakologi obat. Perbedaan yang kadang kala fundamental dalam pola fisiologi dan biokimia antara jenis jantan dan betina menyebabkan hal ini.

Alat, Bahan dan Prosedur

Hewan coba	:	Mencit putih, jantan dan betina (jumlah masing-masing 3 ekor), usia 2 bulan, bobot tubuh 20-30 g
Obat	:	Diazepam 5 mg/ 70 kgBB manusia manusia secara IP
Alat	:	Sprit injeksi 1 ml, jarum suntik No.27 (3/4-1 inch), timbangan hewan, bejana untuk pengamatan, stop watch

Prosedur:

1. Siapkan mencit. Sebelum pemberian obat, amati kelakuan normal masing-masing mencit selama 10 menit.
2. Hitung dosis dan volume pemberian obat dengan tepat untuk masing-masing mencit.
3. Berikan larutan diazepam 5 mg/ 70 kgBB manusia secara IP dan catat waktu pemberiannya.
4. Tempatkan mencit ke dalam bejana untuk pengamatan.
5. Amati selama 45 menit.
6. Catat dan tabelkan pengamatan masing-masing kelompok. Bandingkan hasilnya.

Hewan	Obat	Rute	Pengamatan			Onset Kerja Obat (menit)	Durasi Kerja Obat (menit)
			Waktu Pemberian Obat (menit)	Waktu Hilang <i>Righting Reflex</i> (menit)	Waktu Kembali <i>Righting Reflex</i> (menit)		
Mencit jantan	Diazepam 5 mg/ 70 kgBB manusia	IP					
Mencit jantan	Diazepam 5 mg/ 70 kgBB manusia	IP					
Mencit jantan	Diazepam 5 mg/ 70 kgBB manusia	IP					
Mencit betina	Diazepam 5 mg/ 70 kgBB manusia	IP					
Mencit betina	Diazepam 5 mg/ 70 kgBB manusia	IP					
Mencit betina	Diazepam 5 mg/ 70 kgBB manusia	IP					

Mencit yang mengantuk akan tampak diam (umumnya di sudut ruang) dan tampak lunglai. Mencit dikatakan tidur atau mengalami efek sedasi, apabila tubuhnya dibalik dan berada pada posisi terlentang maka tidak akan kembali tertelungkup. Jadi, untuk melihat kapan tepatnya terjadi respon awal sedasi maka harus sering membalikkan badan mencit pada posisi terlentang.

Righting reflex adalah refleks mencit yang apabila tubuhnya dibalik dan berada pada posisi terlentang, maka akan kembali tertelungkup.

Onset kerja adalah mula kerja obat (diamati waktu antara pemberian obat sampai timbulnya efek hilangnya refleks balik badan jika ditelentangkan selama 30 detik hingga tidur)

Durasi kerja adalah lama kerja obat (diamati waktu antara timbulnya efek hilangnya reflex balik badan jika ditelentangkan selama 30 detik hingga tidur, sampai hilangnya efek tersebut)

EKSPERIMEN DASAR (HUBUNGAN DOSIS OBAT VS RESPON)

Tujuan Praktikum

Setelah menyelesaikan percobaan ini, mahasiswa dapat :

1. Memperoleh kurva hubungan dosis obat VS respon
2. Memperoleh DE50 dan DL50 suatu obat
3. Memahami konsep indeks terapi dan implikasinya

Teori Dasar

Intensitas efek obat pada makhluk hidup lazimnya meningkat jika dosis obat yang diberikan kepadanya juga ditingkatkan. Prinsip ini memungkinkan untuk menggambarkan kurva efek obat sebagai fungsi dari dosis yang diberikan atau menggambarkan kurva dosis obat VS respon. Dari kurva ini, akan dapat diturunkan DE50 (dosis obat yang memberikan efek pada 50% hewan coba yang digunakan) dan DL50 (dosis obat yang menimbulkan kematian pada 50% hewan coba yang digunakan).

Untuk menentukan secara teliti DE50 dan DL50, lazimnya dilakukan berbagai transformasi untuk memperoleh garis lurus. Salah satu transformasi ini menggunakan transformasi log probit; dimana dosis yang digunakan ditransformasi menjadi logaritmanya dan presentase hewan yang memberikan respon ditransformasikan menjadi nilai probit.

Alat, Bahan dan Prosedur

Hewan coba	:	Mencit putih, jantan (jumlah 18 ekor), bobot tubuh 20-30 g
Obat	:	Diazepam secara IP
Alat	:	Sprit injeksi 1 ml, jarum suntik No.26 (1/2 inch), timbangan hewan, bejana untuk pengamatan, stop watch

Prosedur:

1. Siapkan mencit. Sebelum pemberian obat, amati kelakuan normal masing-masing mencit selama 10 menit.
2. Mencit dibagi menjadi 6 kelompok dimana masing-masing kelompok terdiri dari 3 ekor mencit dengan perbedaan dosis obat yang diberikan (faktor perkalian 2):
 - Kelompok I : diazepam 5 mg/ 70 kgBB manusia secara IP
 - Kelompok II : diazepam 10 mg/ 70 kgBB manusia secara IP
 - Kelompok III : diazepam 20 mg/ 70 kgBB manusia secara IP
 - Kelompok IV : diazepam 40 mg/ 70 kgBB manusia secara IP
 - Kelompok V : diazepam 80 mg/ 70 kgBB manusia secara IP
 - Kelompok VI : diazepam 160 mg/ 70 kgBB manusia secara IP
3. Hitung dosis dan volume pemberian obat dengan tepat untuk masing-masing mencit.
4. Berikan larutan diazepam sesuai kelompok masing-masing dan catat waktu pemberiannya.
5. Tempatkan mencit ke dalam bejana untuk pengamatan.
6. Amati selama 45 menit. Catat waktu pemberian dan waktu saat timbulnya efek.

7. Efek yang diamati yaitu:
- Sangat resisten : tidak ada efek
 - Resisten : tikus tidak tidur tetapi mengalami ataksia
 - Efek sesuai : tikus tidur tetapi tegak kalau diberi rangsang nyeri
 - Peka : tikus tidur, tidak tegak meskipun diberi rangsang nyeri
 - Sangat peka : mati

Hewan	Obat	Dosis	Rute	Pengamatan		
				Waktu Pemberian Obat	Waktu Saat Timbul Efek Obat	Efek yang Diamati

8. Buat gambar hubungan dosis obat VS respon pada kertas grafik
Sumbu absis: dosis obat yang digunakan
Sumbu ordinat: persentase hewan yang memberikan efek (tidur/ mati) pada dosis yang digunakan.

- a. Tabel untuk menentukan DE50

Dosis Diazepam	Mencit yang Tidur			% Indikasi yang Berespon
	1	2	3	
5 mg/ 70 kgBB manusia				
10 mg/ 70 kgBB manusia				
20 mg/ 70 kgBB manusia				
40 mg/ 70 kgBB manusia				
80 mg/ 70 kgBB manusia				
160 mg/ 70 kgBB manusia				

- b. Tabel untuk menentukan DL50

Dosis Diazepam	Mencit yang Mati			% Indikasi yang Berespon
	1	2	3	
5 mg/ 70 kgBB manusia				
10 mg/ 70 kgBB manusia				
20 mg/ 70 kgBB manusia				
40 mg/ 70 kgBB manusia				
80 mg/ 70 kgBB manusia				
160 mg/ 70 kgBB manusia				

Tentukan DE50 dan DL50 fenobarbital dengan menggunakan persamaan regresi $y=a+bx$ pada percobaan di atas.

OBAT SISTEM SARAF PUSAT (UJI ANALGESIK AKIBAT INDUKSI KIMIA DENGAN METODE GELIAT)

Tujuan Percobaan

Setelah menyelesaikan percobaan ini, mahasiswa dapat :

1. Mengamati respon geliat atau *writhing reflex* pada mencit akibat induksi kimia
2. Mengetahui mula kerja obat (*onset of action*), lama kerja obat (*duration of action*) dan saat obat mencapai efek yang maksimum

Teori Dasar

Analgesik adalah obat yang dapat menghilangkan rasa sakit atau nyeri. Nyeri merupakan sensasi yang subyektif yang diakibatkan oleh persepsi terhadap suatu impuls. Rasa nyeri atau *pain* adalah suatu fenomena kompleks yang melibatkan aktivitas neuron dan respon penderita terhadap aktivitas saraf tersebut. Stimulus nyeri antara lain terdiri dari stimulus termis, stimulus fisis, stimulus mekanis, stimulus kimiawi dan senyawa kimia endogen.

Asam asetat glasial merupakan penginduksi nyeri kimia yang digunakan untuk menstimulasi rasa sakit pada peritoneum mencit; dengan responnya berupa geliat atau *writhing reflex*. Selain asam asetat glasial, untuk menginduksi nyeri/ rasa sakit pada mencit dapat digunakan fenilkinon. Bahan penginduksi tersebut diberikan secara intraperitoneum. Parietal peritonium sangat sensitif terhadap stimulasi fisik dan kimia walaupun tidak terjadi inflamasi. Keberadaan cairan dalam peritonium dapat menstimulasi rasa sakit.

Aspirin, antalgin, asam mefenamat, indometasin dan lain-lain dapat menghilangkan rasa sakit karena dapat menghambat sintesis prostaglandin dengan cara hambatan pada enzim siklooksigenase. Efek analgesik yang ditimbulkan oleh golongan obat ini bersifat mekanik, fisik atau kimiawi. Prostaglandin adalah mediator nyeri perifer. Injeksi PGE2 dan PGI2 secara intradermal dalam waktu singkat menyebabkan respon radang berupa eritema, vasodilatasi, edema dan hiperalgesia. Respon dapat berlangsung hampir 10 jam.

Reflek geliat atau *writhing reflex* merupakan reflek nyeri pada mencit akibat substansi penginduksi nyeri. Dalam waktu ± 5 menit setelah diberi penginduksi nyeri, umumnya mencit mulai merasakan nyeri. Hewan akan berdiam di suatu tempat, yang biasanya di sudut ruangan, badannya ditekuk, bulunya acapkali berdiri dan ekornya diangkat ke atas. Setelah beberapa saat, hewan akan bergerak perlahan, menarik satu atau kedua kaki belakangnya, badannya direntangkan dan perutnya ditekan hingga menyentuh dasar. Gerakan ini seringkali disertai dengan gerakan kepala yang menoleh ke belakang sehingga tampak seolah-olah mencit tersebut menggeliat. Reflek ini dapat terjadi selama masa durasi kerja penginduksi. Refleks geliat ini selanjutnya digunakan sebagai parameter uji pada metode ini.

Alat, Bahan dan Prosedur

Hewan coba	:	Mencit putih, jantan (jumlah 9 ekor), bobot tubuh 20-30 g
Obat	:	<ul style="list-style-type: none">- Larutan asam asetat glasial 3% sebanyak 0,5 ml secara IP- CMC Na 1% secara PO- Asam mefenamat 500 mg/ 70 kg BB manusia secara PO- Parasetamol 500 mg/ 70 kg BB manusia secara PO

Alat	:	Sprit injeksi 1 ml, jarum sonde oral, timbangan hewan, bejana untuk pengamatan, stop watch
------	---	--

Prosedur:

1. Siapkan mencit. Sebelum pemberian obat, amati kelakuan normal masing-masing mencit selama 10 menit.
2. Mencit dibagi menjadi 3 kelompok dimana masing-masing kelompok terdiri dari 3 ekor mencit dengan perbedaan dosis obat yang diberikan (faktor perkalian 2):
Kelompok I : CMC Na 1% secara PO
Kelompok II : asam mefenamat 500 mg/ 70 kgBB manusia secara PO
Kelompok III : parasetamol 500 mg/ 70 kgBB manusia secara PO
3. Hitung dosis dan volume pemberian obat dengan tepat untuk masing-masing mencit.
4. Berikan larutan obat sesuai kelompok masing-masing dan catat waktu pemberiannya.
5. Setelah ditunggu 15-30 menit, kemudian diberi penginduksi nyeri asam asetat glasial 3% sebanyak 0,5 ml secara IP.
6. Tempatkan mencit ke dalam bejana untuk pengamatan.
7. Amati, catat dan tabelkan pengamatan respon geliat mencit.

Percobaan	Bahan	Obat	Efek Geliat		
				Respon Awal	Jumlah Geliat dalam Periode 15-60 menit
Uji Analgesik Akibat Induksi Kimia Dengan Metode Geliat)	Mencit	CMC Na 1% secara PO	1		
			2		
			3		
			4		
			5		
			6		
		Asam mefenamat 500 mg/ 70 kg BB manusia secara PO	1		
			2		
			3		
			4		
			5		
			6		
		Parasetamol 500 mg/ 70 kg BB manusia secara PO	1		
			2		
			3		
			4		
			5		
			6		

EFEK OBAT SISTEM SARAF OTONOM (PENGARUH OBAT KOLINERGIK DAN ANTIKOLINERGIK TERHADAP KELENJAR SALIVA DAN MATA)

Tujuan Percobaan

Setelah menyelesaikan percobaan ini, mahasiswa dapat :

1. Menghayati secara lebih baik pengaruh berbagai obat system saraf otonom dalam pengendalian fungsi vegetative tubuh.
2. Mengenal teknik untuk mengevaluasi aktivitas obat kolinergeik atau antikolinergik pada neuroefektor parasimpatis.

Teori Dasar

Sistem saraf otonom merupakan sistem saraf eferen (motorik) yang mempersarafi organ-organ dalam seperti otot-otot polos, otot jantung, dan berbagai kelenjar. Sistem ini melakukan fungsi kontrol, semisal: kontrol tekanan darah, motilitas gastrointestinal, sekresi gastrointestinal, pengosongan kandung kemih, proses berkeringat, suhu tubuh, dan beberapa fungsi lain. Karakteristik utama SSO adalah kemampuan memengaruhi yang sangat cepat (misal: dalam beberapa detik saja denyut jantung dapat meningkat hampir dua kali semula, demikian juga dengan tekanan darah dalam belasan detik, berkeringat yang dapat terlihat setelah dipicu dalam beberapa detik, juga pengosongan kandung kemih). Sifat ini menjadikan SSO tepat untuk melakukan pengendalian terhadap homeostasis mengingat gangguan terhadap homeostasis dapat memengaruhi seluruh sistem tubuh manusia. Dengan demikian, SSO merupakan komponen dari refleks visceral.

Obat otonom adalah obat yang bekerja pada berbagai bagaian susunan saraf otonom, mulai dari sel saraf sampai dengan sel efektor. Banyak obat dapat mempengaruhi organ otonom, tetapi obat otonom mempengaruhinya secara spesifik dan bekerja pada dosis kecil. Obat-obat otonom bekerja mempengaruhi penerusan impuls dalam susunan saraf otonom dengan jalan mengganggu sintesa, penimbunan, pembebasan atau penguraian neurohormon tersebut dan khasiatnya atas reseptor spesifik.

Berdasarkan macam-macam saraf otonom tersebut, maka obat berkhasiat pada sistem saraf otonom digolongkan menjadi:

1. Obat yang mempengaruhi sistem saraf simpatik:
 - a. Simpatomimetik/ adrenergik, yaitu obat yang meniru efek perangsangan dari saraf simpatik (oleh noradrenalin). Contohnya, efedrin, isoprenalin, dan lain-lain.
 - b. Simpatolitik/ adrenolitik, yaitu obat yang meniru efek bila saraf parasimpatik ditekan atau melawan efek adrenergic. Contohnya alkaloida sekale, propranolol, dan lain-lain.
2. Obat yang mempengaruhi sistem saraf parasimpatik:
 - a. Parasimpatomimetik/ kolinergik, yaitu obat yang meniru perangsangan dari saraf parasimpatik oleh asetilkolin. Contohnya pilokarpin dan phisostigmin.
 - b. Parasimpatolitik/ antikolinergik, yaitu obat yang meniru bila saraf parasimpatik ditekan atau melawan efek kolinergik. Contohnya alkaloida belladonna.

Kolenergika atau parasimpatomimetika adalah sekelompok zat yang dapat menimbulkan efek yang sama dengan stimulasi saraf parasimpatis, karena melepaskan neurohormon asetilkolin (ACh) di ujung-ujung neuronnya. Tugas utama saraf parasimpatis adalah mengumpulkan energi dari makanan dan menghambat penggunaannya, singkatnya berfungsi asimilasi. Bila neuron saraf parasimpatis dirangsang, timbullah sejumlah efek yang menyerupai keadaan istirahat dan tidur. Efek kolinergis faal yang terpenting seperti:

1. Stimulasi pencernaan dengan jalan memperkuat peristaltik dan sekresi kelenjar ludah dan getah lambung (HCl).
2. Sekresi air mata.
3. Memperkuat sirkulasi, antara lain dengan mengurangi kegiatan jantung, vasodilatasi, dan penurunan tekanan darah.
4. Memperlambat pernafasan, antara lain dengan menciutkan bronchi, sedangkan sekresi dahak diperbesar.
5. Kontraksi otot mata dengan efek penyempitan pupil (miosis) dan menurunnya tekanan intraokuler akibat lancarnya pengeluaran air mata.
6. Kontraksi kantung kemih dan ureter dengan efek memperlancar pengeluaran urin.
7. Dilatasi pembuluh dan kontraksi otot kerangka, menekan SSP setelah pada permulaan menstimulasinya, dan lain-lain.

Reseptor kolinergik terdapat dalam semua ganglia, sinaps, dan neuron postganglioner dari saraf parasimpatis, juga pelat-pelat ujung motoris dan di bagian SSP yang disebut sistem ekstrapiramidal. Berdasarkan efeknya terhadap perangsangan, reseptor ini dapat dibagi menjadi dua bagian, yakni:

1. Reseptor Muskarinik

Reseptor ini, selain ikatannya dengan asetilkolin, mengikat pula muskarin, yaitu suatu alkaloid yang dikandung oleh jamur beracun tertentu. Sebaliknya, reseptor muskarinik ini menunjukkan afinitas lemah terhadap nikotin. Dengan menggunakan studi ikatan dan penghambat tertentu, maka telah ditemukan beberapa subklas reseptor muskarinik seperti M1, M2, M3, M4, M5. Reseptor muskarinik dijumpai dalam ganglia sistem saraf tepi dan organ efektor otonom, seperti jantung, otot polos, otak dan kelenjar eksokrin. Secara khusus walaupun kelima sub tipe reseptor muskarinik terdapat dalam neuron, namun reseptor M1 ditemukan pula dalam sel parietal lambung, dan reseptor M2 terdapat dalam otot polos dan jantung, dan reseptor M3 dalam kelenjar eksokrin dan otot polos. Obat-obat yang bekerja muskarinik lebih peka dalam memacu reseptor muskarinik dalam jaringan tadi, tetapi dalam kadar tinggi mungkin memacu reseptor nikotinic pula (Aprilia, 2010).

2. Reseptor Nikotinic

Reseptor ini selain mengikat asetilkolin, dapat pula mengenal nikotin, tetapi afinitas lemah terhadap muskarin. Tahap awal nikotin memang memacu reseptor nikotinic, namun setelah itu akan menyekat reseptor itu sendiri. Reseptor nikotinic ini terdapat di dalam sistem saraf pusat, medula adrenalis, ganglia otonom, dan sambungan neuromuskular. Obat-obat yang bekerja nikotinic akan memacu reseptor nikotinic yang terdapat di jaringan tadi. Reseptor nikotinic pada ganglia otonom berbeda dengan reseptor yang terdapat pada sambungan neuromuskular. Sebagai contoh, reseptor

ganglionik secara selektif dihambat oleh heksametonium, sedangkan reseptor pada sambungan neuromuskular secara spesifik dihambat oleh turbokurarin

Alkaloid pilokarpin adalah suatu amin tersier dan stabil dari hidrolisis oleh asetilkolinesterase. Dibandingkan dengan asetilkolin dan turunannya, senyawa ini ternyata sangat lemah. Pilokarpin menunjukkan aktivitas muskarinik dan terutama digunakan untuk oftamologi. Penggunaan topikal pada kornea dapat menimbulkan miosis dengan cepat dan kontraksi otot siliaris. Pada mata akan terjadi suatu spasme akomodasi, dan penglihatan akan terpaku pada jarak tertentu, sehingga sulit untuk memfokus suatu objek. Pilokarpin juga merupakan salah satu pemacu sekresi kelenjar yang terkuat pada kelenjar keringat, air mata, dan saliva, tetapi obat ini tidak digunakan untuk maksud demikian. Pilokarpin adalah obat terpilih dalam keadaan gawat yang dapat menurunkan tekanan bola mata baik glaukoma bersudut sempit maupun bersudut lebar. Obat ini sangat efektif untuk membuka anyaman trabekular di sekitar kanal Schlemm, sehingga tekanan bola mata turun dengan segera akibat cairan humor keluar dengan lancar. Kerjanya ini dapat berlangsung sekitar sehari dan dapat diulang kembali. Obat penyekat kolinesterase, seperti isoflurofat dan ekotiofat, bekerja lebih lama lagi. Di samping kemampuannya dalam mengobati glaukoma, pilokarpin juga mempunyai efek samping dimana pilokarpin dapat mencapai otak dan menimbulkan gangguan SSP. Obat ini merangsang keringat dan salivasi yang berlebihan.

Atropin memiliki afinitas kuat terhadap reseptor muskarinik dimana obat ini terikat secara kompetitif sehingga mencegah asetilkolin terikat pada tempatnya di reseptor muskarinik. Atropin menyekat reseptor muskarinik baik di sentral maupun di saraf tepi. Kerja obat ini berlangsung sekitar 4 jam, kecuali jika diteteskan ke dalam mata maka kerjanya bahkan sampai berhari-hari. Atropin menghambat M. constrictor pupillae dan M. ciliaris lensa mata sehingga menyebabkan midriasis dan siklopegia (paralisis mekanisme akomodasi). Midriasis mengakibatkan fotofobia sedangkan sklopegia menyebabkan hilangnya daya melihat jarak dekat. Sesudah pemberian 0,6 mg atropine SC pada mulanya terlihat efek terhadap kelenjar eksokin terutama hambatan saliva serta bradikardi sebagai hasil rangsangan N. vagus. Midriasis baru terlihat dengan dosis yang lebih tinggi (>1 mg). Mula timbulnya midriasis tergantung dari besarnya dosis dan hilangnya lebih lambat dibandingkan hilangnya efek terhadap kelenjar air liur. Pemberian local pada mata menyebabkan perubahan yang lebih cepat dan berlangsung lama sekali (7-12 hari). Hal ini disebabkan atropin sukar dieliminasi dari cairan bola mata. Midriasis oleh atropine dapat diatasi oleh pilokarpin, eserin atau DFP. Tekanan intraocular pada mata yang normal tidak banyak mengalami perubahan tetapi pada penderita glaucoma, pengeluaran cairan intraocular akan terhambat (terutama pada glaucoma sudut sempit) sehingga dapat meningkatkan tekanan intraocular. Hal ini disebabkan dalam keadaan midriasis, saluran schlemm yang terletak di sudut bilik depan mata menyempit sehingga terjadi bendungan cairan bola mata.

Alat, Bahan dan Prosedur

1. Kolinergik dan Antikolinergik Kelenjar Saliva

Hewan coba	:	Kelinci (jumlah 1 ekor), bobot tubuh $\pm 1,5$ kg
Obat	:	- Diazepam 5 mg/ 70 kgBB manusia secara IV. - Pilocarpin HCl 5 mg/kg BB kelinci secara IM - Atropin SO ₄ 0,25 mg/ kgBB kelinci secara IV
Alat	:	S spuit injeksi 1 ml, timbangan hewan, corong gelas, <i>beaker glass</i> , gelas ukur

Prosedur:

1. Siapkan kelinci.
2. Hitung dosis dan volume pemberian obat dengan tepat untuk kelinci.
3. Sedasikan kelinci dengan diazepam 5 mg/ 70 kgBB manusia secara IV.
4. Suntikkan kelinci dengan pilokarpin HCl 5 mg/kg BB kelinci secara IM.
5. Catat waktu saat muncul efek salivasi akibat pilokarpin HCl dan tampung saliva yang diekskresikan kelinci ke dalam *beaker glass* selama lima menit. Ukur volume saliva yang ditampung.
6. Setelah lima menit, suntikkan atropin SO₄ 0,25 mg/ kgBB kelinci secara IV.
7. Catat waktu saat muncul efek salivasi akibat atropine SO₄ dan tampung saliva yang diekskresikan kelinci ke dalam *beaker glass* selama lima menit. Ukur volume saliva yang ditampung.

Percobaan	Bahan	Obat	Efek Salivasi
Efek Obat Sistem Saraf Otonom pada Kelenjar Saliva	Kelinci	Pilocarpin HCl	Volume saliva yang ditampung selama 5 menit (ml)
		Atropine SO ₄	Volume saliva yang ditampung selama 5 menit (ml)

2. Kolinergik dan Antikolinergik Mata

Hewan coba	:	Kelinci (jumlah 1 ekor), bobot tubuh $\pm 1,5$ kg
Obat	:	- Tetes mata atropin SO ₄ sebanyak 3 tetes - Larutan NaCl 0,9%
Alat	:	Senter, loupe, penggaris

Prosedur:

1. Siapkan kelinci. Gunting bulu mata kelinci agar tidak mengganggu pengamatan.
2. Sebelum pemberian obat; amati, ukur dan catat diameter pupil pada cahaya suram dan pada penyinaran dengan senter.
3. Teteskan ke dalam kantong konjungtiva kelinci pada mata kanan dan kiri tetes mata pilokarpin HCl sebanyak 3 tetes
4. Tutup masing-masing kelopak mata kelinci selama satu menit.
5. Amati, ukur dan catat diameter pupil setelah pemberian obat.
6. Uji respon refleks mata.
7. Setelah terjadi miosis kuat pada kedua mata, teteskan atropine SO₄.

8. Amati, ukur dan catat diameter pupil setelah pemberian obat.
9. Catat dan tabelkan pengamatan.
10. Setelah percobaan di atas selesai, teteskan larutan fisiologis NaCl 0,9% pada kedua mata kelinci.

Percobaan	Bahan	Efek Diameter Pupil Mata	
Efek Obat Sistem Saraf Otonom pada Mata	Mata Kanan Kelinci	Cahaya suram (cm)	
		Cahaya senter (cm)	
		Setelah pemberian pilokarpin HCl (cm)	
		Respon refleks mata	
		Setelah pemberian atropine SO ₄ (cm)	
	Mata Kiri Kelinci	Cahaya suram (cm)	
		Cahaya senter (cm)	
		Setelah pemberian pilokarpin HCl (cm)	
		Respon refleks mata	
		Setelah pemberian atropine SO ₄ (cm)	

EFEK LOKAL OBAT (METODE ANASTESI LOKAL)

Tujuan Praktikum

Setelah menyelesaikan percobaan ini, mahasiswa dapat :

1. Mengenal berbagai teknik untuk menyebabkan anestesi local pada hewan coba.
2. Memahami faktor yang melandasi perbedaan dalam sifat dan potensi kerja anestetika local.
3. Memahami faktor yang mempengaruhi potensi kerja anestetika local.

Teori Dasar

Anestetika local adalah obat yang menghambat konduksi saraf apabila dikenakan secara local pada jaringan saraf dengan kadar cukup. Contoh anestetika local adalah kokain dan ester asam para amino benzoate (PABA) yaitu prokain dan lidokain.

Beberapa teknik untuk menyebabkan anestesi local pada hewan coba di antaranya:

- Anestesi local metode permukaan
Efek anestesi ini tercapai ketika anestetika local ditempatkan di daerah yang ingin dianestesi.
- Anestesi local metode regnier
Mata normal apabila disentuh pada kornea akan memberikan respon refleks ocular (mata berkedip). Jika ditetaskan anestetika local, respon refleks ocular timbul setelah beberapa kali kornea disentuh sebanding dengan kekuatan kerja anestetika dan besaran sentuhan yang diberikan. Tidak adanya respon refleks ocular setelah kornea disentuh 100 kali dianggap sebagai tanda adanya anestesi total.
- Anestesi local metode infiltrasi
Anestetika local yang disuntikkan ke dalam jaringan akan mengakibatkan kehilangan sensasi pada struktur sekitarnya.
- Anestesi local metode konduksi
Respon anestesi local yang disuntikkan ke dalam jaringan dilihat dari ada/ tidaknya respon Haffner. Respon Haffner adalah refleks mencit yang apabila ekornya dijepit, maka terjadi respon angkat ekor/ mencit bersuara.

Alat, Bahan dan Prosedur

1. Anestesi Lokal Metode Permukaan

Hewan coba	:	Kelinci (jumlah 1 ekor), bobot tubuh $\pm 1,5$ kg
Obat	:	- Tetes mata prokain HCl 2% sebanyak 1-2 tetes - Tetes mata lidokain HCl 2% sebanyak 1-2 tetes
Alat	:	Gunting, aplikator, kotak kelinci, stop watch

Prosedur:

1. Siapkan kelinci. Gunting bulu mata kelinci agar tidak mengganggu aplikator.
2. Sebelum pemberian obat, cek ada/ tidaknya respon refleks ocular mata (mata berkedip) dengan menggunakan aplikator pada kornea mata secara tegak lurus pada menit ke-0.
CATATAN: Jangan terlalu keras menggunakan aplikator dan ritme harus diatur.

3. Teteskan ke dalam kantong konjungtiva kelinci:
 - a. Mata kanan : tetes mata prokain HCL 2% sebanyak 1-2 tetes
 - b. Mata kiri : tetes mata lidokain HCl 2% sebanyak 1-2 tetes
4. Tutup masing-masing kelopak mata kelinci selama satu menit.
5. Cek ada/ tidaknya respon refleks okular mata (mata berkedip) dengan menggunakan aplikator pada kornea mata secara tegak lurus pada menit ke-5, 10, 15, 20, 30, 45, 60.
6. Catat dan tabelkan pengamatan.
7. Setelah percobaan di atas selesai, teteskan larutan fisiologis NaCl 0,9% pada kedua mata kelinci.

Percobaan	Bahan	Obat	Ada/ Tidaknya Respon Refleks Okuler (menit ke-)								
			0	5	10	15	20	30	45	60	
Anestesi lokal metode permukaan	Mata kelinci kanan	Prokain HCl 2%									
	Mata kelinci kiri	Lidokain HCl 2%									

2. Anestesi Lokal Metode Regnier

Hewan coba	:	Kelinci (jumlah 1 ekor), bobot tubuh $\pm 1,5$ kg
Obat	:	- Tetes mata prokain HCl 2% sebanyak 1-2 tetes - Tetes mata lidokain HCl 2% sebanyak 1-2 tetes
Alat	:	Gunting, aplikator, kotak kelinci, stop watch

Prosedur:

1. Siapkan kelinci. Gunting bulu mata kelinci agar tidak mengganggu aplikator.
2. Sebelum pemberian obat, cek ada/ tidaknya respon refleks okular mata (mata berkedip) dengan menggunakan aplikator pada kornea mata secara tegak lurus pada menit ke-0.
CATATAN: Jangan terlalu keras menggunakan aplikator dan ritme harus diatur.
3. Teteskan ke dalam kantong konjungtiva kelinci:
 - a. Mata kanan : tetes mata prokain HCl 2% sebanyak 1-2 tetes
 - b. Mata kiri : tetes mata lidokain HCl 2% sebanyak 1-2 tetes
4. Tutup kelopak mata kelinci selama satu menit.
5. Cek ada/ tidaknya respon refleks okular mata (mata berkedip) dengan menggunakan aplikator pada kornea mata secara tegak lurus pada menit ke-8, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60.
6. Ketentuan metode Regnier:
 - a. Pada menit ke-8:
 - Jika pemberian aplikator sampai 100 kali tidak ada respon refleks okuler → maka dicatat angka 100 sebagai respon negative.
 - Jika pemberian aplikator sebelum 100 kali terdapat respon refleks okuler → maka dicatat angka terakhir saat memberikan respon sebagai respon negative.
 - b. Pada menit ke-15, 20, 25, 30, 40, 50, 60:
 - Jika pemberian aplikator pada sentuhan pertama terdapat respon refleks okuler → maka dicatat angka 1 sebagai respon negative dan menit-menit yang tersisa juga diberi angka 1.

- c. Jumlah respon refleks okuler negative dimulai dari menit ke-8 hingga menit ke-60. Jumlah ini menunjukkan angka Regnier dimana efek anestetika local dicapai pada angka Regnier minimal 13 dan maksimal 800.
- Setelah percobaan di atas selesai, teteskan larutan fisiologis NaCl 0,9% pada mata kanan dan kiri kelinci.
 - Catat dan tabelkan pengamatan.

Percobaan	Bahan	Obat	Jumlah Sentuhan yang Memberi Respon Refleks Okuler (menit ke-)									
			0	8	15	20	25	30	40	50	60	
Anastesi local metode Regnier	Mata kelinci kanan	Prokain HCl 2%										
	Mata kelinci kiri	Lidokain HCl 2%										

3. Anastesi Lokal Metode Infiltrasi

Hewan coba	:	Kelinci (jumlah 1 ekor), bobot tubuh $\pm 1,5$ kg
Obat	:	<ul style="list-style-type: none"> - Larutan prokain HCl 1% sebanyak 0,2 ml secara SC - Larutan prokain HCl 1% dalam adrenalin (1:50.000) sebanyak 0,2 ml secara SC - Larutan lidokain HCl 1% sebanyak 0,2 ml secara SC - Larutan lidokain HCl 1% dalam adrenalin (1:50.000) sebanyak 0,2 ml secara SC
Alat	:	Gunting, alat cukur, spuit injeksi 1 ml, peniti, kotak kelinci, spidol, stop watch

Prosedur:

- Siapkan kelinci. Gunting bulu punggung kelinci dan cukur hingga bersih kulitnya (hindari terjadinya luka).
- Gambar empat daerah penyuntikan dengan jarak ± 3 cm.
- Sebelum pemberian obat, cek ada/ tidaknya respon getaran otot punggung kelinci dengan menggunakan peniti sebanyak enam kali sentuhan pada daerah penyuntikan pada menit ke-0.
CATATAN: Jangan terlalu keras menggunakan peniti dan ritme harus diatur.
- Suntikkan larutan obat tersebut pada daerah penyuntikan.
- Cek ada/ tidaknya respon getaran otot punggung kelinci dengan menggunakan peniti sebanyak enam kali sentuhan pada daerah penyuntikan pada menit ke-5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 60.
- Catat dan tabelkan pengamatan.

Percobaan	Bahan	Obat	Ada/ Tidaknya Getaran Otot Punggung Kelinci Sebanyak 6 kali dengan Menggunakan Peniti (menit ke-)										
			0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	60
Anastesi local metode infiltrasi	Punggung kelinci kanan	Prokain											
		Prokain + adrenalin											
	Punggung kelinci kiri	Lidokain											
		Lidokain + adrenalin											

4. Anastesi Lokal Metode Konduksi

Hewan coba	:	Mencit putih, jantan (jumlah 3 ekor), bobot tubuh 20-30 g
Obat	:	- Larutan prokain HCl 0,5 mg/kgBB mencit secara IV - Larutan lidokain HCl 50-300 mg/ 70 kgBB manusia secara IV - Larutan NaCl 0,9% secara IV
Alat	:	S spuit injeksi 1 ml, kotak penahan mencit, pinset, spidol

Prosedur:

1. Siapkan mencit. Sebelum pemberian obat, cek ada/ tidaknya respon Haffner pada menit ke-0.
2. Hitung dosis dan volume pemberian obat dengan tepat untuk masing-masing mencit.
3. Mencit pertama disuntik dengan larutan prokain HCl secara IV.
4. Mencit kedua disuntik dengan larutan lidokain HCl secara IV.
5. Mencit ketiga disuntik dengan larutan NaCl 0,9%.
6. Cek ada/ tidaknya respon Haffner (ekor mencit dijepit lalu terjadi respon angkat ekor/ mencit bersuara) pada menit ke-10, 15, 20, 25, 30.
7. Catat dan tabelkan pengamatan.

Percobaan	Bahan	Obat	Ada/ Tidaknya Respon Haffner (menit ke-)					
			0	10	15	20	25	30
Anastesi local metode konduksi	Mencit	Prokain HCl						
		Lidokain						
		Larutan NaCl 0,9%						

Respon Haffner adalah refleks mencit yang apabila ekornya dijepit, maka terjadi respon angkat ekor/ mencit bersuara.

EFEK LOKAL OBAT (PENGARUH OBAT TERHADAP MEMBRAN DAN KULIT MUKOSA)

Tujuan Praktikum

Setelah menyelesaikan percobaan ini, mahasiswa dapat :

1. Memahami efek local dari berbagai obat/ senyawa kimia terhadap kulit dan membrane mukosa berdasarkan cara kerja masing-masing; serta dapat diaplikasikan dalam praktek dan dampaknya sebagai dasar keamanan penanganan bahan.
2. Memahami sifat dan intensitas kemampuan merusak kulit dan membrane mukosa dari berbagai obat yang bekerja local.
3. Menyimpulkan persyaratan farmakologi untuk obat yang dipakai secara local.

Teori Dasar

Obat yang dipakai secara local terdiri dari beberapa sifat dan penggunaan di antaranya:

- Zat yang dapat menggugurkan bulu; bekerja dengan cara memecah ikatan S-S pada keratin kulit sehingga bulu mudah rusak dan gugur.
- Zat korosif; bekerja dengan cara mengendapkan protein kulit melalui reaksi oksidasi sehingga kulit dan membrane mukosa akan rusak.
- Zat astringen; bekerja dengan cara mengkoagulasikan protein sehingga permeabilitas sel pada kulit dan membrane mukosa menjadi turun.
- Fenol dalam berbagai pelarut akan menunjukkan efek local yang berbeda pula; yang dipengaruhi oleh perbedaan koefisien partisi dan permeabilitas kulit sehingga mempengaruhi penetrasi fenol ke dalam jaringan.

Alat, Bahan dan Prosedur

1. Menggugurkan Bulu

Hewan coba	:	Tikus putih, jantan (jumlah 1 ekor), usia 2 bulan, bobot tubuh 200-300 g
Obat	:	- Veet cream - Larutan NaOH 20% - Larutan Na ₂ S 20% - Kertas saring
Alat	:	Gunting bedah, batang pengaduk, gelas arloji, stop watch

Prosedur:

1. Siapkan tikus yang terlebih dahulu dikorbankan.
2. Ambil kulitnya lalu dibuat tiga potongan; masing-masing berukuran 2,5 x 2,5 cm.
3. Letakkan potongan kulit tersebut di atas gelas arloji yang telah diberi alas kertas saring.
4. Catat bau asli/ awal dari obat yang digunakan.
5. Oleskan/ teteskan larutan obat pada bagian atas potongan kulit tikus tersebut.
6. Amati selama 30 menit efek menggugurkan bulu setelah pemberian obat dengan bantuan batang pengaduk.
7. Catat dan tabelkan pengamatan.

Percobaan	Bahan	Obat	Efek	
			Bau Awal	Gugur Bulu (catat waktu saat mulai gugur bulu)
Menggugurkan bulu	Kulit tikus	Veet cream		
		Larutan NaOH 20%		
		Larutan NaS 20%		

2. Korosif

Hewan coba	:	Tikus putih, jantan (jumlah 1 ekor), usia 2 bulan, bobot tubuh 200-300 g
Obat	:	<ul style="list-style-type: none"> - Larutan AgCl₂ 5% - Larutan fenol 5% - Larutan NaOH 10% - Larutan H₂SO₄ pekat - Larutan HCl pekat - Larutan AgNO₃ 1% - Kertas saring
Alat	:	Gunting bedah, batang pengaduk, gelas arloji, stop watch

Prosedur:

1. Siapkan tikus yang terlebih dahulu dikorbankan.
2. Ambil ususnya lalu dibuat enam potongan; masing-masing berukuran 4-5 cm.
3. Letakkan potongan usus tersebut di atas gelas arloji yang telah diberi alas kertas saring.
4. Teteskan larutan obat pada potongan usus tikus tersebut hingga terendam.
5. Rendam selama 30 menit.
6. Setelah 30 menit, amati efek korosif/ kerusakan jaringan setelah pemberian obat dengan bantuan batang pengaduk.
7. Catat dan tabelkan pengamatan.

Percobaan	Bahan	Obat	Efek	
			Sifat Korosif	Kerusakan pada Jaringan
Korosif	Usus tikus	Larutan AgCl ₂ 5%		
		Larutan fenol 5%		
		Larutan NaOH 10%		
		Larutan H ₂ SO ₄ pekat		
		Larutan HCl pekat		
		Larutan AgNO ₃ 1%		

3. Efek Local Fenol

Prosedur:

1. Celupkan empat jari tangan selama 5 menit ke dalam larutan fenol yang tersedia.
2. Rasakan jenis sensasi yang dialami jari tangan (rasa tebal, dingin, panas).
3. Jika jari terasa nyeri sebelum 5 menit, angkat segera dan bilas dengan etanol.
4. Catat dan tabelkan pengamatan.

Percobaan	Bahan	Obat	Efek Sensasi Jari Tangan (rasa tebal, dingin, panas)
Fenol dalam berbagai pelarut	Jari tangan	Larutan fenol 5% dalam air	
		Larutan fenol 5% dalam etanol	

EFEK DIURETIKA (UJI POTENSI DIURETIKA)

Tujuan Percobaan

Setelah menyelesaikan percobaan ini, mahasiswa dapat :

1. Memahami kerja farmakologi dari berbagai kelompok diuretika.
2. Memperoleh gambaran tentang cara evaluasi potensi diuretika.

Teori Dasar

Diuretika adalah senyawa yang dapat menyebabkan ekskresi urin menjadi lebih banyak frekuensi dan kuantitasnya. Jika pada peningkatan ekskresi air terjadi juga ekskresi garam-garam, maka diuretika ini disebut natriuretika atau saluretika.

Diuretika dapat dikelompokkan menurut mekanisme kerjanya, yaitu:

- Diuretika inhibitor karboanhidrase; contohnya asetazolamid.
- Diuretika lengkung Henle; contohnya furosemide.
- Diuretika golongan tiazid; contohnya hidroklortiazid.
- Diuretika antagonis aldosterone; contohnya spironolakton.
- Diuretika hemat kalium jenis siklomidin; contohnya triamterene dan amilorid.

Alat, Bahan dan Prosedur

Hewan coba	:	Tikus putih, jantan (jumlah 6 ekor), bobot tubuh 200-300 g
Obat	:	- CMC Na 1% secara PO - Furosemid 20 mg/ 70 kgBB manusia secara PO - Spironolakton 100 mg/ 70 kgBB manusia secara PO - Air hangat 50 ml/ kgBB tikus
Alat	:	Sprit injeksi 1 ml, sonde, timbangan hewan, kandang diuretic, <i>beaker glass</i> , gelas ukur

Prosedur:

1. Puasakan tikus selama 12-16 jam, tetapi tetap diberikan air minum.
2. Sebelum pemberian obat, berikan air hangat per oral sebanyak 50 ml/ kg BB tikus.
3. Tikus dibagi menjadi 3 kelompok dimana masing-masing kelompok terdiri dari 2 ekor mencit dengan perbedaan dosis obat yang diberikan:
Kelompok I : CMC Na 1% secara PO
Kelompok II : furosemide 20 mg/ 70 kgBB manusia secara IV
Kelompok III : spironolakton 100 mg/ 70 kgBB manusia secara
4. Hitung dosis dan volume pemberian obat dengan tepat untuk masing-masing mencit.
5. Berikan larutan obat sesuai kelompok masing-masing.
6. Tempatkan tikus ke dalam kandang diuretic.
7. Kumpulkan urine selama 2 jam, catat frekuensi pengeluaran urine dan jumlah urine setiap kali diekskresikan.
8. Catat dan tabelkan pengamatan.

9. Hitung persentase volume kumulatif urine yang diekskresikan:

$$= \frac{\text{volume urine yang diekskresikan dalam waktu 2 jam}}{\text{volume air yang diberikan per oral}} \times 100\%$$

Efek diuretika positif jika persentase volume kumulatif urine yang diekskresika >75% dari volume air yang diberikan.

Percobaan	Bahan	Obat	Efek Diuretik													
Potensi Diuretika	Tikus	CMC Na 1% secara PO	Frekuensi Urinasi (menit ke-)													
			Volume Urine (ml)													
			Volume Urine Kumulatif selama 2 jam (ml)													
			Volume Air yg Diberikan secara PO (ml)													
			Potensi Diuretika (%)													
		CMC Na 1% secara PO	Frekuensi Urinasi (menit ke-)													
			Volume Urine (ml)													
			Volume Urine Kumulatif selama 2 jam (ml)													
			Volume Air yg Diberikan secara PO (ml)													
			Potensi Diuretika (%)													
		Furosemide 20 mg (manusia 70 kg) secara PO	Frekuensi Urinasi (menit ke-)													
			Volume Urine (ml)													
			Volume Urine Kumulatif selama 2 jam (ml)													
			Volume Air yg Diberikan secara PO (ml)													
			Potensi Diuretika (%)													

Percoban	Bahan	Obat	Efek Diuretik											
		Furosemide 20 mg (manusia 70 kg) secara PO	Frekuensi Urinasi (menit ke-)											
			Volume Urine (ml)											
			Volume Urine Kumulatif selama 2 jam (ml)											
			Volume Air yg Diberikan secara PO (ml)											
			Potensi Diuretika (%)											
		Spironolakto n 100 mg (manusia 70 kg) secara PO	Frekuensi Urinasi (menit ke-)											
			Volume Urine (ml)											
			Volume Urine Kumulatif selama 2 jam (ml)											
			Volume Air yg Diberikan secara PO (ml)											
			Potensi Diuretika (%)											
		Spironolakto n 100 mg (manusia 70 kg) secara PO	Frekuensi Urinasi (menit ke-)											
			Volume Urine (ml)											
			Volume Urine Kumulatif selama 2 jam (ml)											
			Volume Air yg Diberikan secara PO (ml)											
			Potensi Diuretika (%)											

PERCOBAAN UJI DIABETES (UJI KADAR GLUKOSA DAN ANTIDIABETES)

Tujuan Percobaan

Setelah menyelesaikan percobaan ini, mahasiswa dapat :

1. Mengetahui secara lebih baik peran insulin dalam tubuh dan pengaruhnya pada penyakit diabetes.
2. Mengenal teknik untuk mengevaluasi penyakit diabetes dengan cara konvensional.
3. Melakukan test glukosa konvensional pada manusia menggunakan alat ukur glukosa darah.

Teori Dasar

Diabetes mellitus adalah penyakit hiperglikemia yang ditandai dengan ketiadaan absolut insulin atau insensitivitas sel terhadap insulin. Insulin ialah hormon polipeptida yang dihasilkan oleh sel beta dalam islet Langerhans pankreas dan berperan penting pada metabolisme karbohidrat, lemak dan protein. Hormon ini menurunkan kadar glukosa darah, asam lemak dan asam amino dalam darah yang mendorong penyimpanan nutrien-nutrien tersebut dalam bentuk glikogen. Bila kadar glukosa darah rendah maka sel pankreas menghasilkan glukagon yang berfungsi memecahkan glikogen menjadi glukosa.

Tindakan diagnosis dilakukan untuk menentukan apakah seseorang menderita penyakit diabetes mellitus. Uji diagnosis diabetes mellitus umumnya dilakukan berdasarkan keluhan penderita yang khas berupa poliuria, polidipsia, pilifagia dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan penyebabnya. Keluhan lain yang mungkin dikemukakan pasien adalah mudah lemas, kesemutan, gatal, mata kabur, disfungsi ereksi pada pria, pruritus, vulvae pada pasien wanita dan adanya peningkatan kadar glukosa darah yang ditentukan berdasarkan pemeriksaan laboratorium.

Glukosa dapat diukur dengan menggunakan sampel darah total, plasma, serum, cairan serebrospinal, cairan pleural, dan urin sesuai dengan tujuan diagnosis. Glukosa darah kapilari merupakan sumber dari kebanyakan alat pengukuran glukosa yang menggunakan spesimen darah total. Kadar glukosa darah kapilari ini setara dengan kadar glukosa arterial tapi dapat berbeda dari kadar glukosa vena, bergantung pada waktu pemeriksaan relatif terhadap pencernaan makanan.

Pemeriksaan laboratorium yang dapat membantu menegakkan diagnosis diabetes mellitus antara lain pengukuran kadar glukosa darah (kadar glukosa darah sewaktu, kadar glukosa darah puasa, kadar glukosa postprandial, serta tes toleransi glukosa oral), analisis urin, pemeriksaan kadar HbA_{1c} (hemoglobin terglikosilasi), pemeriksaan keton dan pengukuran kadar hormon inkretin.

Pada praktek sehari-hari, kadar glukosa darah dapat diukur secara konvensional menggunakan alat ukur kadar glukosa darah yang sudah banyak dijual dipasaran dengan menggunakan sampel darah kapilari. Percobaan uji diabetes di laboratorium dapat dilakukan pada hewan percobaan (mencit) dan disebut sebagai percobaan uji diabetes secara konvensional (*wet lab*).

Beberapa teknik yang sering digunakan untuk menyebabkan hewan uji menderita diabetes adalah induksi dengan bahan kimia. Induksi kimia pada hewan akan menyebabkan

hewan coba menderita diabetes tipe I dimana banyaknya sel beta yang hancur dengan demikian, jumlah insulin endogen yang diproduksi menjadi sedikit, yang mengarah ke hiperglikemia dan penurunan berat badan. Diabetes dengan diinduksi secara kimia tidak hanya menyediakan model sederhana dan relatif murah tetapi juga dapat digunakan pada hewan yang lebih tinggi.

1. **Streptozotocin (STZ)**

STZ [2-deoksi-2-(3-(metil-3-nitrosoureido)-D-glucofuranose] disintesis oleh *Streptomyces achromogenes*. Setelah pemberian i.p. atau i.v. obat akan memasuki sel beta pankreas melalui Glut-2 transporter dan menyebabkan alkilasi dari DNA. Aktivasi berikutnya PARP menyebabkan deplesi NAD⁺, pengurangan ATP seluler dan hasilnya penghambatan produksi insulin. Selain itu, STZ merupakan sumber radikal bebas yang juga dapat berkontribusi terhadap kerusakan DNA dan akhirnya kematian pada sel. STZ dapat digunakan dengan sekali pemberian dengan dosis tinggi (100-200 mg/kg BB tikus dan 35-65 mg/kg BB mencit); atau diberikan berulang dengan dosis rendah selama 5 hari (20-40 mg/kg per hari).

2. **Aloksan**

Efek diabetes aloksan (2,4,5,6-tetraoxypyrimidine; 5,6-dioxyuracil) terutama disebabkan ambilan cepat oleh sel beta dan pembentukan radikal bebas, dimana sel beta memiliki mekanisme pertahanan yang buruk untuk radikal bebas tersebut. Aloksan direduksi menjadi asam dialuric dan kemudian teroksidasi kembali menjadi aloksan, menciptakan siklus redoks untuk regenerasi radikal superoksida yang mengalami dismutasi untuk membentuk hidrogen peroksida dan selanjutnya membentuk radikal hidroksil yang sangat reaktif dan menyebabkan fragmentasi DNA sel beta. Aloksan juga diambil oleh hati, tetapi hati memiliki perlindungan yang lebih baik untuk oksigen reaktif dan oleh karena itu hati tidak rentan terhadap kerusakan. Mekanisme lain kerusakan sel beta oleh aloksan termasuk oksidasi gugus SH yang esensial, terutama dari glukokinase dan gangguan dalam homeostasis kalsium intraseluler. Dosis pada tikus berkisar dari 50-200 mg/kg dan pada mencit dari 40-200 mg/kg BB, tergantung pada strain dan rute pemberian dimana pemberian ip dan s.c membutuhkan hingga tiga kali lebih besar dari dosis dengan rute i.v. Dosis 100 mg/kg BB telah digunakan untuk membuat diabetes jangka panjang pada kelinci. Perlu dicatat bahwa aloksan memiliki indeks dosis diabetogenik yang sempit, sehingga overdosis ringan bisa menyebabkan toksisitas umum, terutama untuk ginjal.

3. **Glukosa**

Pada cara ini mencit yang digunakan adalah mencit normal yang dibebani sukrosa tanpa merusak pankreasnya, karena berdasarkan teori bahwa dengan pembebanan sukrosa akan menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah (hiperglikemik) secara cepat. Sukrosa di dalam tubuh dapat terurai menjadi glukosa dan fruktosa. Kadar glukosa yang tinggi dalam darah dapat diturunkan oleh zat-zat berefek antihiperglikemik

Metode pengukuran kadar glukosa darah antara lain:

1. **Dengan spektrofotometer**

Darah mencit diambil melalui ekor sebanyak 0,5-1 ml ke dalam tabung ependorf. Darah disentrifusa selama 10 menit untuk diambil serumnya sebanyak 50 µl dan kemudian

ditambahkan uranyl asetat 500 µl dan disentrifusa kembali. Supernatan sebanyak 50 µl diambil dan ditambahkan pereaksi enzim kit glukosa 500 µl, kemudian diinkubasi selama 10 menit dan diukur dengan spektrofotometer pada panjang gelombang 546 nm untuk mendapatkan nilai kadar glukosa darah. Hal yang sama dilakukan untuk blanko dan standar glukosa

2. Dengan Glukometer

Terdiri dari alat glukometer dan strip glukosa glukometer yang sesuai dengan nomor pada alat. Alat ini secara otomatis akan hidup ketika strip glukosa dimasukkan dan akan mati setelah strip glukosa dicabut. Masukkan strip ke dalam alat glukometer, sehingga glukometer ini akan hidup secara otomatis, kemudian dicocokkan kode nomor yang muncul pada layar dengan yang ada pada vial check glucose Tes strip. Tes strip yang dimasukkan pada glukometer pada bagian layar yang tertera angka yang harus sesuai dengan kode vial check *glucose test strip*, kemudian pada layar monitor glukometer muncul tanda siap untuk diteteskan darah. Sentuhkan tetesan darah yang keluar langsung dari pembuluh darah ke test strip dan ditarik sendirinya melalui aksi kapiler. Ketika wadah terisi penuh oleh darah, alat mulai mengukur kadar glukosa darah. Hasil pengukuran diperoleh selama 10 detik.

Alat, Bahan dan Prosedur

Hewan coba	:	Mencit putih, jantan (jumlah 6 ekor), bobot tubuh 20-30 g
Obat	:	- Larutan glukosa 5% 1 g/kgBB mencit secara PO - CMC Na 1% secara PO - Glibenklamid 5 mg/ 70 kgBB manusia secara PO - Metformin 500 mg/ 70 kgBB manusia secara PO
Alat	:	Sprit injeksi 1 ml, sonde, timbangan hewan, Accu-Check dan strip glukosa

Prosedur:

1. Puasakan mencit selama 12-16 jam, tetapi tetap diberikan air minum.
2. Cek kadar glukosa darah mencit sebelum pemberian glukosa pada menit ke-0 dengan cara bagian ujung ekor mencit dipotong, kemudian darah diteteskan ke bagian ujung strip dan setelah 5 detik kadar glukosa darah akan terlihat pada monitor glukometer. Kadar glukosa darah ini dicatat sebagai kadar glukosa darah puasa (GDP).
3. Berikan larutan glukosa 1 g/kgBB mencit.
4. Cek kadar glukosa darah mencit setelah pemberian glukosa pada menit ke-5 dengan cara bagian ujung ekor mencit dipotong, kemudian darah diteteskan ke bagian ujung strip dan setelah 5 detik kadar glukosa darah akan terlihat pada monitor glukometer. Kadar glukosa darah ini dicatat sebagai kadar glukosa darah setelah pembebanan.
5. Mencit dibagi menjadi 3 kelompok dimana masing-masing kelompok terdiri dari 2 ekor mencit dengan perbedaan dosis obat yang diberikan:
 - Kelompok I : CMC Na 1% secara PO
 - Kelompok II : glibenklamid 5 mg/ 70 kgBB manusia secara PO
 - Kelompok III : metformin 500 mg/ 70 kgBB manusia secara PO
6. Hitung dosis dan volume pemberian obat dengan tepat untuk masing-masing mencit.
7. Berikan larutan obat sesuai kelompok masing-masing pada menit ke-10.

8. Cek kadar glukosa darah mencit setelah pemberian glukosa pada menit ke-60
9. Catat dan tabelkan pengamatan.
10. Data yang diperoleh dianalisa secara statistik berdasarkan analisis variansi dan bermakna perbedaan kadar glukosa darah antara kelompok kontrol negatif, positif dan kelompok uji kemudian dianalisa dengan Student's t-test. Data disajikan dalam bentuk tabel dan grafik

Percobaan	Bahan	Obat		Kadar Glukosa Darah g/dL (menit ke-)		
				0 (puasa)	5 (diabetik)	60
Uji Kadar Glukosa Darah dan Antidiabetes	Mencit	CMC Na 1% secara PO	1			
			2			
			3			
			4			
			5			
			6			
		Glibenklamid 5 mg/70 kgBB manusia secara PO	1			
			2			
			3			
			4			
			5			
			6			
		Metformin 500 mg/ 70 kgBB manusia secara PO	1			
			2			
			3			
			4			
			5			
			6			

DAFTAR PUSTAKA

- Brunton, L.L., 2011. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 12th edition, USA: McGraw Hill Companies.
- Katzung, B.G. & Trevor, A.J., 2015. *Basic and Clinical Pharmacology*, 13th edition, USA: McGraw Hill Education.
- Lucia, 2016. *Eksperimental Farmakologik: Orientasi Preklinik*, Surabaya: Sandira Surabaya.
- Lullman, H., Mohr, K., Hein, L., & Bieger, D., 2004. *Color Atlas of Pharmacology*, 3rd edition, New York: Thieme.
- Rang, H.P., Dale, M.M., Ritter, J.M., Flower, R.J., & Henderson, G., 2012. *Rang and Dale's Pharmacology*, 7th edition, China: Elsevier.
- Sulistia, G.G., 2017. *Farmakologi dan Terapi*, edisi 6. Departemen Farmakologi dan Terapi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.