



MODUL PANDUAN PRAKTIKUM

BLOK 6 Biomedik Farmakologi

Tahun Ajaran 2021/ 2022



Management of Adherence	with	Risk of overdose, toxicity, and adverse effects	Optimized benefit-risk ratio, high clinical effectiveness, and reduced treatment complexity
	without	High risk of inappropriate dosing and low clinical effectiveness	Risk of pseudo-resistance, dose escalations, and high treatment complexity
		without	with
Personalization of Medication			



Tim Penyusun :
Linggom Kurniaty,dr.,Sp.FK
Fransiska Sitompul, M.Farm., Apt
Romauli Lumban Tobing S.Si.,M.Farm.,Apt
Hertina Silaban dr., M.Si



TIM DOSEN PENGAMPU
BAGIAN FARMAKOLOGI & TERAPI – FK UKI:

DR. Mulyadi DS, dr.,M.Kes

DR. Med. Abraham Simatupang, dr., M.Kes

Linggom Kurniaty,dr.,Sp.FK

Tjio Ie Wei dr.,Sp.FK

Hertina Silaban dr., M.Si

Romauli Lumban Tobing S.Si.,M.Farm.,Apt

Fransiska Sitompul, M.Farm., Apt



KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberikan kelimpahan kepada kita sehingga kami dapat menyusun Modul Panduan Praktikum Blok 6 Biomedik Farmakologi untuk mahasiswa kedokteran tahun ajaran 2021/ 2022.

Pembelajaran di Indonesia sejak 2011 hingga akhir tahun 2019, belum secara memaksimal menggunakan kemajuan teknologi yang telah ada. Dengan adanya peristiwa Pandemic Covid 19 pada awal maret 2020 hingga sekarang di Indonesia dan akhirnya Pemerintahan Indonesia dari yang tertinggi hingga terendah memutuskan untuk pelaksanaan Pemberlakuan Pembatasan Kegiatan Masyarakat (PPKM) guna memutuskan mata rantai penyebaran Covid19 ditengah masyarakat dan memutuskan merebaknya varian baru Covid-19.

Modul Panduan Praktikum ini berisi dasar farmakokinetik dan farmakodinamik obat; monitoring efek samping obat, farmakologi susunan saraf otonom, penetapan toksisitas akut (*Lethal Dose*), pemanfaatan TOGA (Taman Obat Keluarga) dalam pengobatan.

Adapun tujuan pembuatan buku ini adalah membantu mahasiswa kedokteran dalam mengerjakan setiap topik bahasan yang akan dikerjakan sesuai dengan prosedur yang baik dan benar.

Besar harapan kami, semoga buku ini dapat memberikan manfaat bagi mahasiswa kedokteran. Buku ini dinilai belum sempurna sehingga kami mengharapkan kritik dan saran yang membangun untuk perbaikan buku ini di periode selanjutnya.

Terima kasih.

Jakarta, 3 Juni 2022

Tim Penulis



DAFTAR ISI

	Halaman
Tim Penyusun	ii
Kata Pengantar	iii
Daftar Isi	iv
Tata Tertib	v
Jadwal Praktikum	vi
Praktikum I Dasar Farmakokinetik dan Farmakodinamik Obat	1
Praktikum II Monitoring Efek Samping Obat.....	11
Praktikum III Farmakologi Susunan Saraf Otonom	27
Praktikum IV Penetapan Toksisitas Akut (Lethal Dose).....	36
Praktikum V Pemanfaatan Taman Obat Keluarga	54
DAFTAR PUSTAKA	70



TATA TERTIB PRAKTIKUM

1. Praktikan (mahasiswa peserta praktikum) wajib hadir 10 menit sebelum acara praktikum berlangsung. Keterlambatan lebih dari 10 menit tidak diperkenankan mengikuti *pretest*. Praktikan tidak diperkenankan mengikuti praktikum apabila keterlambatan lebih dari 15 menit.
2. Praktikan diharuskan memakai jas praktikum berwarna putih yang bersih (sebelum memasuki laboratorium), alat pelindung berupa sarung tangan (*handscoon*) (pada saat praktikum).
3. Praktikan menerapkan Protokol Kesehatan berupa menggunakan masker medis yang menutupi hidung dan mulut hingga dagu, Membersihkan tangan secara teratur dengan cuci tangan pakai sabun dengan air mengalir atau menggunakan cairan antiseptik berbasis alkohol/handsanitizer, Selalu menghindari menyentuh mata, hidung, dan mulut dengan tangan yang tidak bersih (yang mungkin terkontaminasi droplet yang mengandung virus) dan meningkatkan daya tahan tubuh dengan menerapkan Perilaku Hidup Bersih dan Sehat (PHBS)
4. Praktikan bekerja secara berkelompok sesuai pengelompokan yang telah ditentukan dan diharapkan proaktif untuk belajar.
5. Setiap kelompok praktikum di bagi menjadi kelompok kecil berdasarkan urutan presensi. Tiap-tiap kelompok kecil bekerja bersama-sama dalam satu meja untuk tiap pertemuan praktikum.
6. Praktikan diharuskan bekerja secara terencana, hati-hati dan teliti. Setelah selesai praktikum, alat-alat maupun bahan yang digunakan harus dikembalikan dalam kondisi bersih dan utuh. Semua praktikan bertanggung jawab terhadap kebersihan dan keamanan ruang praktikum, serta alat dan bahan yang digunakan.
7. Praktikan yang memecahkan, merusakkan dan atau menghilangkan alat diharuskan melapor ke dosen/ laboran jaga dan mengganti alat tersebut secepatnya. Praktikan yang merusakkan, memecahkan atau menghilangkan alat diwajibkan menuliskan pada log book (buku inventaris alat lab.) yang telah disediakan di lab. di bawah pengawasan dosen/ laboran.
8. Praktikan diharuskan menjaga kemurnian bahan-bahan yang dipakai dan menjauhkan segala macam kontaminan yang dapat mengganggu ke validan hasil praktikum.
9. Setelah selesai pelaksanaan dan pengamatan praktikum, praktikan wajib membuat data sementara (dalam laporan sementara yang akan dikoreksi oleh dosen/ laboran yang bertugas) yang digunakan dalam pembuatan Laporan Resmi pertemuan praktikum yang telah dilaksanakan.
10. Untuk mengikuti pertemuan praktikum minggu berikutnya diharuskan sudah menyerahkan Laporan Resmi dari pertemuan praktikum minggu sebelumnya. Bila pada saat itu tidak menyerahkan laporan, nilai laporan dianggap/ di nilai sama dengan **NOL**.
11. Bila praktikan berhalangan dan tidak dapat mengikuti acara praktikum yang menyebabkan nilai-nilainya kosong, maka nilai akhir adalah seluruh nilai yang ada dan kemudian dikonversi berdasar standar nilai yang telah ditetapkan.



Jadwal Praktikum Blok 6 Biomedik Farmakologi

Tanggal	Judul Praktikum	Penanggung Jawab Pelaksana
8 Juni 2022	Prak Far 1 Dasar Farmakokinetik dan Farmakodinamik Obat	dr. Linggom Kurniaty, Sp.FK
15 Juni 2022	Prak Far 2 Monitoring Efek Samping Obat	Romauli Lumbantobing, M. Farm., Apt
22 Juni 2022	Prak Far 3 Farmakologi Susunan Saraf Otonom	dr. Linggom Kurniaty, Sp.FK
29 Juni 2022	Prak Far 4 Penetapan Toksisitas Akut (<i>Lethal Dose</i>)	Fransiska Sitompul, M. Farm., Apt.
6 Juli 2022	Prak Far 5 Pemanfaatan Taman Obat Keluarga	dr. Hertina Silaban, M.Si



PRAKTIKUM I

Dasar Farmakokinetik dan Farmakodinamik Obat

dr. Linggom Kurniaty, Sp.FK; Fransiska Sitompul, M. Farm., Apt

I. Tujuan Praktikum

Mahasiswa memahami dasar farmakokinetik dan farmakodinamik obat

II. Dasar dan Teori

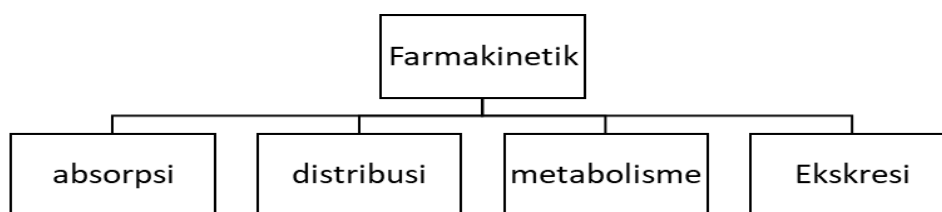
1. Pendahuluan

Terminologi

1. Farmakologi adalah ilmu mengenai pengaruh senyawa terhadap sel hidup, lewat proses kimia khususnya melalui reseptor.
2. Farmakologi dasar adalah pembelajaran yang menekankan mekanisme kerja obat dan farmakokinetiknya, sebagai dasar penggunaan dalam klinik tanpa penekanan pada penggunaannya secara rinci, diajarkan pada mahasiswa preklinik.
3. Farmakologi klinik adalah ilmu obat pada manusia, mempelajari secara mendalam farmakodinamik dan farmakokinetik obat pada manusia sehat dan sakit, diajarkan pada mahasiswa klinik dengan terintegrasi (secara umum lebih terikat dan erat terkait dengan farmakokinetik obat).
4. Obat adalah senyawa yang digunakan untuk mencegah, mengobati, mendiagnosis penyakit/ gangguan atau menimbulkan suatu kondisi tertentu, misalnya membuat seseorang tidak hamil.
5. Farmasi adalah ilmu mengenai cara membuat, memformulasi, menyimpan, dan menyediakan obat.
6. Farmakognosi, farmakognosi termasuk ilmu farmasi yang menyangkut cara pengenalan tanaman dan bahan-bahan lain sebagai sumber obat dari alam.
7. Farmakologi uji klinik eksperimental adalah penelitian farmakologi pada manusia.
8. Toksikologi adalah ilmu yang mempelajari efek racun dari zat kimia, mencakup yang digunakan dalam industri, rumah tangga, dan pertanian.



9. Farmakokinetik adalah proses yang terjadi pada obat didalam tubuh yaitu absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi.
 10. Farmakodinamik adalah pengaruh obat didalam tubuh/ sel tubuh, organ, mahluk secara keseluruhan. Farmakodinamik terkait dengan fisiologi, biokimia, dan patologi
2. Farmakokinetik obat
- Proses yang terjadi pada obat didalam tubuh yaitu absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi.



Tabel 1 : Parameter Dasar Farmakokinetik

Parameter	Definisi
Area Under Curve (AUC)	Area dibawah antara Konsentrasi Obat dengan Waktu
Bioavailabilitas	Fraksi obat yang diberikan mencapai sirkulasi sistemik
Clearance (CL)	Volume darah yang dibersihkan dari obat per satuan waktu
Half life/ Half time/ Waktu paruh ($t^{1/2}$)	Waktu yang diperlukan untuk konsentrasi obat turun 50%. Waktu paruh adalah efek bersih dari semuanya proses yang mengarah ke pembersihan/ penghapusan obat
Elimination rate constant (K_e)/ Konstanta laju eliminasi	Kecepatan suatu obat di eliminasi dari tubuh per satuan waktu. Konstanta laju eliminasi berbanding terbalik dengan waktu paruh obat
Extraction ratio (Rasio ekstraksi)	Persentase obat yang dikeluarkan dari darah setelah melewati organ eliminasi. Rasio ekstraksi tidak hanya bergantung pada laju aliran darah tetapi juga pada fraksi obat dan kemampuan intrinsik organ untuk mengeliminasi obat (menghilangkan obat dalam tubuh)
First-pass effect	Proses metabolisme hepatic obat yang diserap dari saluran Gastro Intestinal saat melewati organ hati. Metabolisme tahap pertama dapat mengurangi jumlah obat yang mencapai sirkulasi sistemik, sehingga mengurangi bioavailabilitas. Efek metabolisme tahap pertama hanya berlaku untuk obat yang diberikan secara oral



Parameter	Definisi
Ikatan Protein Plasma (Plasma protein binding)	Proses dimana obat mengikat protein dalam plasma. Secara umum, hanya obat bebas atau tidak terikat yang tersedia untuk digunakan tindakan farmakologis ini atau untuk didistribusikan, di metabolisme atau di eliminasi (hilangkan dalam tubuh)
<i>Concentration Steady state</i> (Konsentrasi seimbang/ stabil)	Suatu kondisi ketika laju pemberian obat sama dengan eliminasi obat. Kondisi stabil (<i>steady state</i>) umumnya dicapai setelah empat sampai lima dari waktu paruh obat. Kondisi stabil (<i>steady state</i>) adalah waktu yang diinginkan untuk mengevaluasi efek farmakologis suatu obat atau untuk mengukur konsentrasi serum. Kondisi seimbang/ stabil dapat digunakan untuk memperkirakan berapa lama waktu yang diperlukan obat untuk dibersihkan dari tubuh

1. Absorpsi

✓ Absorpsi

Proses masuknya obat dari tempat pemberian ke dalam plasma darah.

✓ Rute pemberian (tempat masuknya obat)

Obat dapat diberikan melalui bermacam-macam rute namun sebagian besar obat diberikan secara per oral (melalui mulut) seperti tablet, kapsul, sirup. Pemberian obat per oral harus melewati sistem gastrointestinal (pencernaan), melalui usus kemudian memasuki pembuluh darah (plasma darah).

Sebagian besar obat diabsorpsi secara difusi pasif, dengan barrier absorpsi adalah membrane sel epitel saluran cerna yang merupakan lipid bilayer. Obat akan melewati membrane sel, harus mempunyai sifat kelarutan dalam lipid. Kecepatan difusi berbanding lurus dengan derajat kelarutan molekul obat di dalam lipid.

✓ Kebanyakan obat merupakan elektrolit lemah yakni asam lemah atau basa lemah. dalam air elektrolit lemah ini akan terionisasi menjadi bentuk ionnya. Derajat ionisasi obat bergantung pada Konstanta Ionisasi obat (pKa) dan pada pH larutan dimana obat ini berada. Ini disebut persamaan Henderson-hasselbach.

✓ Obat yang sulit berdifusi pasif memerlukan transporter untuk dapat melintasi membrane agar dapat di absorpsi maupun di reabsorpsi dari lumen tubulus ginjal. Secara garis besar ada 2 jenis transporter untuk obat, yaitu: Transporter untuk efflux atau ekspor obat disebut ABC (*ATP-Binding Cassette*) transporter dan transporter untuk uptake obat.

✓ Transporter untuk efflux atau ekspor obat disebut ABC (*ATP-Binding Cassette*) transporter, ada 2 jenis: P-glikoprotein (Pgp) dan *Multidrug*



Resistance (MRP). Eksport obat memerlukan ATP, jadi merupakan transport aktif. Transporter untuk uptake obat, ada 3 jenis: OATP (*Organic Anion Transporting Peptide* A-C,8 dan OAT (organic anion transport) serta OCT (organic cation transport). Uptake obat tidak memerlukan ATP, tetapi hanya merupakan pertukaran dengan GSH atau akibat perbedaan elektrokimia.

Tabel 2. Transporter membrane di berbagai organ

No	Organ	Transporter
1	Dinding usus (usus halus, usus besar)	Absorpsi OATP Ekskresi P-gp dan MRP
2	Hati dan saluran empedu dimembran basolateral atau sinusoidal	Uptake OATP, OAT, OCT Efluks P-gp, MRP
3	Tubulus ginjal dimembran basolateral	Uptake OATP, OAT, OCT Efluks P-gp, MRP
4	Sawar darah otak di membrane luminal sel otak	Efluks P-gp, MRP
5	Sawar uri	Efluks P-gp
6	Sawar darah testes	Efluks P-gp
7	Membrane sel kanker	Efluks P-gp

2. Distribusi

- ✓ Proses obat mencapai sirkulasi, berpenetrasi, dan menimbulkan efek farmakologi di tempat kerjanya.
- ✓ Dalam darah, obat akan diikat oleh protein plasma dengan berbagai ikatan lemah.
- ✓ Obat yang terikat protein plasma akan dibawa oleh darah ke seluruh tubuh. Kompleks obat protein terdisosiasi dengan cepat ($t_{1/2}$ -20 milidetik).
- ✓ Obat bebas akan keluar ke jaringan tempat kerja obat, dari jaringan tempat depotnya ke hati, dan ginjal.
- ✓ Volume distribusi (Vd) adalah volume di dimana obat terdistribusi dalam kadar plasma. Volume yang menghubungkan konsentrasi plasma dengan dosis yang diberikan. Obat-obatan yang bersifat hidrofilik dan tetap berada dikompartemen pusat (vascular) dan tanpa afinitas tinggi untuk pengikatan protein plasma, cenderung memiliki volume distribusi dengan nilai yang lebih dekat dengan volume intravascular. Obat yang sangat lipofilik dan mendistribusikan ke jaringan perifer atau terikat protein plasma cenderung memiliki volume distribusi yang sangat besar

$$Vd = \frac{FD}{C}$$

F=bioavailabilitas
D= dosis obat
C= kadar obat dalam plasma

- Vd kecil menunjukkan kadar plasma yang tinggi, obat terkonsentrasi dalam darah



- Vd besar menunjukkan kadar obat di plasma kecil, obat tersebar luas dalam tubuh atau terakumulasi di jaringan.

 - ✓ Bioavailabilitas adalah istilah yang digunakan untuk menggambarkan proporsi obat yang mencapai sistem sirkulasi darah dari tempat pemberian masuknya obat. Pada pemberian obat secara intravena adalah 100% ($F=1$). Pada pemberian obat peroral proporsi obat yang mencapai sirkulasi dapat berbeda dapat berbeda - beda demikian juga antar 1 pasien dengan pasien yang lain.
 - ✓ Sawar darah otak merupakan sawar antara darah dan otak yang dibentuk oleh sel-sel endotel pembuluh darah kapiler di otak membentuk tight-junction dan pembuluh darah kapiler ini dibalut oleh tangan-tangan astrosit otak yang merupakan berlapi-lapis membrane sel. Maka hanya obat yang larut dalam lipid yang dapat melintasi sawar otak.
 - ✓ Sawar uri (*placental barrier*) terdiri dari satu lapisan sel epitel vili dan satu lapis sel endotel kapiler dari fetus. Seperti halnya pada sawar darah otak, juga berfungsi untuk menunjang fungsi sawar untuk melindungi fetus dari obat yang efeknya merugikan.
3. Metabolisme
- ✓ Metabolisme obat terutama di hati yakni di membrane reticulum endoplasma (mikrosom) dan sitosol. Tempat metabolisme yang lain/ ekstra hepatic adalah dinding usus, ginjal, paru, darah, otak, kulit, dan juga di lumen kolon oleh flora usus).
 - ✓ Tujuan metabolisme obat adalah mengubah obat yang non polar (larut lemak) menjadi polar (larut air) agar dapat diekskresikan melalui ginjal atau empedu. Perubahan obat umumnya dari aktif menjadi tidak aktif, tapi Sebagian berubah menjadi lebih aktif jika asalnya *prodrug*, kurang aktif, ataupun menjadi toksik.
 - ✓ Reaksi metabolisme terdiri dari reaksi fase I dan reaksi fase II.
 - Reaksi fase I, oksidasi: terutama enzim sitokrom P-450, reduksi, deaminasi, dan hidrolisis. Pada tahap oksidasi contoh obat-obat yang mengalami metabolisme ini adalah amfetamin, barbiturate, fenitoin, warfarin, kafein, morfin, teofilin. Enzim P 450 ini tidak selektif terhadap 1 macam obat, enzim ini dapat memetabolisme ribuan obat.
 - Reaksi fase II, reaksi konjugasi dengan penambahan substrat endogen yaitu asam glukuronat, asam amino, asam sulfat, asam asetat. Pada reaksi fase II contoh obat yang dimetabolisme adalah asetaminofen, diazepam, digoksin, morfin. Seperti reaksi fase I, enzim yang bekerja pada fase II juga tidak selektif.



- ✓ Obat dapat mengalami fase I saja atau fase II saja atau reaksi fase I dan diikuti fase II. Hasil reaksi fase I dapat juga sudah cukup polar untuk langsung diekskresikan lewat ginjal tanpa harus melalui reaksi fase II lebih dulu.

4. Ekskresi

- ✓ Cara obat keluar/ tereliminasi dari tubuh.
- ✓ Ginjal merupakan organ terpenting untuk ekskresi obat. Obat diekskresikan dalam bentuk utuh maupun metabolitnya. Ekskresi obat melalui ginjal melibatkan 3 proses, yakni filtrasi glomerulus, sekresi aktif di tubulus ginjal, reabsorpsi pasif di sepanjang tubulus.
- ✓ Semua obat bebas akan keluar dalam ultra filtrate sedangkan obat terikat protein tetap tinggal dalam darah.
- ✓ Sekresi aktif dari dalam darah kelumen tubulus proksimal terjadi melalui transporter membrane PgP dan MRP.
- ✓ Reabsorpsi pasif terjadi di sepanjang tubulus untuk bentuk non ion obat yang larut lipid.
- ✓ Ekskresi obat yang terpenting ke 2 adalah melalui empedu ke dalam usus dan keluar bersama feces. Transporter membrane Pgp dan MRP di kanalikuli sel hati mensekresi aktif obat-obat dan metabolit ke dalam empedu dengan selektivitas yang berbeda. Pgp dan MRP juga ada di membran sel usus, maka sekresi langsung obat dan metabolit dari darah ke lumen usus juga terjadi.
- ✓ Ekskresi melalui paru terutama untuk gas anestesi. Ekskresi dalam ASI, saliva, keringat dan air mata secara kuantitatif tidak penting. Ekskresi melalui rambut dan kulit dapat bermanfaat untuk kepentingan forensic

Tabel 3. **Karakteristik Farmakokinetik pada Anak-anak**

Parameter	Perubahan	Efek	Contoh
Absorpsi	Peningkatan pH Lambung	Mengurangi ketersediaan hayati dari asam lemah obat. Meningkatkan ketersediaan hayati dari basa lemah obat	Saat lahir, pH lambung biasanya netral, pH lambung secara bertahap menjadi mirip dengan orang dewasa di usia 3 tahun. Obat yang bersifat asam seperti ampicilin, eritromisin dan amoksisilin lebih banyak diserap secara efisien bila diberikan secara per oral. Obat asam lemah seperti fenitoin, parasetamol dan fenobarbital memiliki bioavailabilitas rendah

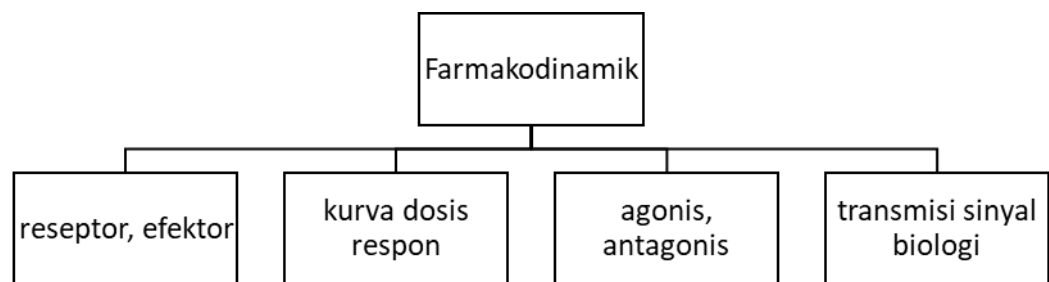


Distribusi	Rasio Cairan Tubuh dengan Lemak	Meningkatkan volume distribusi dari obat bersifat hidrofilik, menurunkan volume distribusi obat bersifat lipofilik	Pada bayi premature, total cairan tubuh sekitar 80 – 90% dari berat badan. Cairan ekstraseluler neonates mengandung air sekitar 45% jika dibandingkan orang dewasa sekitar 20%. Perubahan ini mengakibatkan peningkatan Vd dari obat hidrofilik seperti gentamisin, vankomisin, linezolid, fenobarbiton dan propofol
Metabolisme	Penurunan metabolisme di liver fase I dan fase II	Mengurangi pembersihan obat di organ hati	Perubahan iso enzim CYP450 bervariasi tiap usia, perubahan ini mempengaruhi metabolisme obat. Tertundanya ontogenesis CYP1A2 menyebabkan metabolisme teofilin berjalan lambat pada neonates dibandingkan orang dewasa
Ekskresi	Penurunan tingkat filtrasi di glomerulus	Penurunan pembersihan obat di ginjal	Kapasitas sekresi tubulus ginjal meningkat pada bulan pertama kehidupan dan mencapai kematangan pada usia tujuh bulan. Sekresi tubulus ginjal berperan penting dalam ekskresi digoksin pada anak-anak dan remaja dibandingkan dengan orang dewasa. Hambatan sekresi tubulus ginjal oleh amiodaron menyebabkan peningkatan konsentrasi serum digoksin pada anak-anak.



3. Farmakodinamik obat

Farmakodinamik adalah ilmu yang mempelajari efek biokimiawi dan fisiologis dari obat serta mekanisme kerjanya. Tujuannya untuk mempelajari meneliti efek utama obat, mengetahui interaksi obat dengan sel, mengetahui urutan peristiwa serta spektrum efek dan respon yang terjadi.

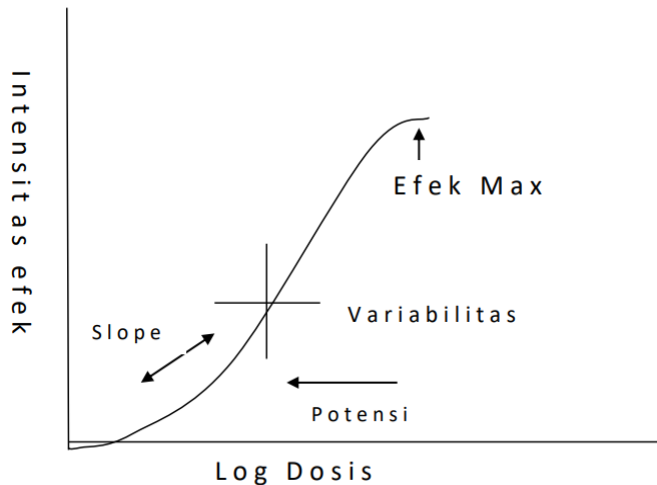


1. Reseptor, efektor

- ✓ Reseptor obat merupakan komponen makromolekul fungsional, mencakup 2 konsep penting yaitu pertama obat dapat mengubah kecepatan faal tubuh, kedua obat tidak menimbulkan fungsi baru tetapi hanya memodulasi/ fungsi yang sudah ada.
- ✓ Setiap komponen reseptor fungsional dapat berperan sebagai fisiologis untuk ligand endogen (hormon, neurotransmitter), reseptor obat.
- ✓ Efektor adalah molekul yang menterjemahkan interaksi obat- reseptor menjadi perubahan aktivitas seluler.

2. Kurva dosis respon

- ✓ Hubungan dosis dengan intensitas efek dalam keadaan yang sesungguhnya tidaklah sederhana, karena banyak obat bekerja dengan kompleks untuk menghasilkan efek.
- ✓ Ketika respon dari suatu sistim reseptor-efektor terjadi, respon tersebut dapat diukur dengan grafik respon obat dosis dan respon.
- ✓ Walaupun demikian, kita coba menguraikan dalam kurva sederhana untuk masing- masing komponennya.
- ✓ Kurva sederhana mempunyai 4 variabel karakteristik yaitu: potensi, kecuraman, (slope), efek maksimal dan variasi individu.



Gambar 1. Variable dosis (sumbu x) dengan intensitas efek obat (sumbu y)

- ✓ Potensi menunjukkan kisaran dosis obat yang menimbulkan efek.
 - ✓ Efek maksimal atau efektivitas adalah respon maksimal yang dapat ditimbulkan oleh obat jika diberikan pada dosis tinggi.
 - ✓ Slope atau kemiringan log DEC (*Dose Effect Curve*) merupakan variable yang penting yang menunjukkan batas keamanan obat.
 - ✓ Variasi biologi adalah variasi antar individu dalam besarnya respon terhadap dosis obat yang sama pada populasi yang sama.
 - ✓ Ketika respon dari suatu sistem reseptor-efektor terjadi, respon tersebut dapat diukur dengan grafik respon obat dosis dan respon.
3. Agonis, antagonis
- ✓ Agonis adalah obat yang mempunyai efek menyerupai senyawa endogen. Antagonis adalah obat yang tidak mempunyai aktifitas intrinsik mempunyai efek menghambat kerja suatu agonis.
4. Transmisi sinyal biologis
- ✓ Penghantaran sinyal biologis adalah proses yang menyebabkan suatu substansi ekstraseluler menimbulkan respon seluler fisiologis yang spesifik. Sistem hantaran dimulai dengan menempatkan ligand obat, hormone, atau neurotransmitter pada reseptor yang ada di membrane sel atau didalam sitoplasma.
 - ✓ Saat ini dikenal 5 reseptor fisiologi ; 4 terdapat pada permukaan sel dan 1 pada sitoplasma.
 - ✓ Reseptor pada permukaan plasma sel 4 adalah reseptor dalam bentuk enzim menimbulkan fosforilasi protein efektor, reseptor dalam bentuk enzim reseptor sitokin), kanal ion, dan G protein.



- ✓ Reseptor di sitoplasma, merupakan protein terlarut pengikat DNA yang mengatur transkripsi gen tertentu.

A. Kegiatan penunjang

1. Video dari Youtube mengenai Farmakokinetik obat
<https://youtu.be/YlCulYOjKk0>, <https://youtu.be/vDRPNrFtgmQ>,
<https://youtu.be/SZ2ZVkvLUfc>, <https://youtu.be/SPMq1NtQmB8>,
2. Video dari Youtube mengenai farmakodinamik obat
<https://youtu.be/tobx537kFaI>.

B. Tugas laporan Praktikum

1. Mahasiswa menjelaskan Farmakokinetik obat.
2. Mahasiswa menjelaskan Farmakodinamik obat.
3. Mahasiswa menjelaskan bioavailabilitas obat dengan memberikan contoh.

C. Daftar Pustaka

1. Whalen K. Lippincott Illustrated Reviews: Pharmacology. R Finkel R, Thomas A. Panavelil TA ed. Sixth Edition. 2015. p: 1-22.
2. Neal MJ. Medical Pharmacology at a Glance. Eighth edition. 2016.p: 6-9.
3. Bertram G. Katzung et all. Basic and clinical pharmacology. 13th ed. Mc Graw Hill education. 2015.p:37-51
4. Setiawati A, Suyatna FD, gayatri A. Pengantar Farmakologi. Dalam: Gunawan GS, Setiabudy R, Nafrialdi, Elysabeth, eds. Farmakologi dan terapi. 6th ed. Jakarta: Balai penerbit FKUI. 2016; hal. 1-11.
5. Trevor AJ et all. Pharmacology examination and board review. Tenth edition. McGraw-Hill company. 2013. ISBN: 978-0-07-178923-3
6. Sani, Roshayati M., M. Noraini., Oiyammaal A/PM. Chelliah, Yusmiza Azmi, Rose Aniza Rusli. Clinical Pharmacokinetics Pharmacy Handbook. Second Edition. Pharmacy Practice & Development Division Ministry of Health Malaysia. 2019

PRAKTIKUM II

MONITORING EFEK SAMPING OBAT

Romauli Lumbantobing, S.Si, M. Farm., Apt

I. Tujuan Praktikum

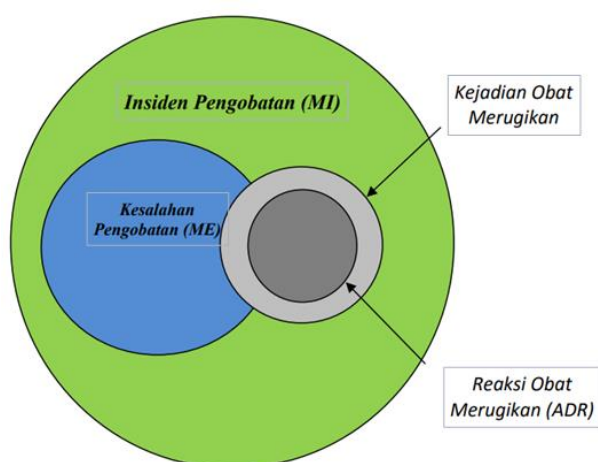
Setelah pelaksanaan praktikum mahasiswa harus dapat :

1. Memahami dan Menjelaskan efek samping obat
2. Mengetahui dan menjelaskan cara mengidentifikasi efek samping obat

II. Dasar Teori dan Prosedur Kerja

Obat merupakan salah satu bagian terpenting dalam proses penyembuhan penyakit, pemulihan kesehatan, dan pencegahan terhadap suatu penyakit. Keputusan penggunaan obat selalu mengandung pertimbangan antara manfaat dan risiko.

Institute of Medicine (IoM) melaporkan bahwa sekitar 10 % obat digunakan oleh masyarakat mengalami kesalahan dan mengakibatkan reaksi obat merugikan dan 2% dari kejadian tersebut menjalani perawatan di rumah sakit. Laporan tersebut juga memperkirakan bahwa 44.000 – 98.000 pasien meninggal setiap tahun akibat kesalahan pengobatan. Konsep keamanan pengobatan mengacu pada pencegahan, deteksi, pelaporan, dan respons terhadap kejadian kesalahan pengobatan.



Gambar 1. Hubungan antara Insiden Pengobatan (MI), Kesalahan Pengobatan (ME), Kejadian Obat Merugikan (ADE), dan Reaksi Obat Merugikan (ADR) (Morgan, 2009)



III. TUJUAN DAN RUANG LINGKUP

Pemutakhiran pedoman pemantauan dan pelaporan ESO pasca pemasaran untuk sejawat tenaga kesehatan ini berupa Buku Saku Pedoman Monitoring Efek Samping Obat (MESO) untuk Tenaga Kesehatan. Buku Saku dimaksudkan untuk membantu sejawat tenaga kesehatan agar dapat berperan aktif dalam aktifitas pemantauan dan pelaporan ESO di Indonesia.

Lingkup pedoman ini antara lain mencakup sistim pemantauan dan pelaporan ESO, siapa yang melaporkan, apa yang perlu dilaporkan, bagaimana cara melapor, karakteristik laporan ESO yang baik (*good spontaneous report*), kapan melapor, analisis kausalitas, dan konfidensialitas/ penjagaan kerahasiaan.

IV. TERMINOLOGI

1. **Pharmacovigilance** atau **Farmakovigilans** adalah suatu keilmuan dan aktifitas tentang deteksi, penilaian (*assessment*), pemahaman dan pencegahan efek samping atau masalah lainnya terkait dengan penggunaan obat
2. **Produk terapeutik** adalah sediaan atau paduan bahan-bahan termasuk obat, produk biologi dan sediaan lain yang siap digunakan untuk mempengaruhi atau menyelidiki sistem fisiologi atau keadaan patologi dalam rangka penetapan diagnosa, pencegahan, penyembuhan, pemulihan dan peningkatan kesehatan
3. **Obat** adalah obat jadi termasuk produk biologi, yang merupakan paduan zat aktif, termasuk narkotik dan psikotropik, dan zat tambahan, termasuk kontrasepsi dan sediaan lain yang mengandung obat.
4. **Produk biologi** adalah vaksin, imunoserum, antigen, hormon, enzim, produk darah dan produk hasil fermentasi lainnya (termasuk antibodi monoklonal dan produk yang berasal dari teknologi rekombinan DNA) yang digunakan untuk mempengaruhi atau menyelidiki sistem fisiologi atau keadaan patologi dalam rangka pencegahan, penyembuhan, pemulihan dan peningkatan kesehatan
5. **Izin edar** adalah bentuk persetujuan registrasi obat untuk dapat diedarkan di wilayah Indonesia.
6. **Efek Samping Obat/ESO** (*Adverse Drug Reactions/ADR*) adalah setiap respon terhadap suatu obat yang merugikan dan tidak diinginkan yang terjadi akibat penggunaan



obat pada dosis atau takaran normal yang digunakan pada manusia untuk pencegahan, diagnosis, atau terapi penyakit atau untuk modifikasi fungsi fisiologik.

7. **Kejadian Tidak Diinginkan/KTD (*Adverse Events/AE*)** adalah adalah kejadian medis yang tidak diinginkan yang terjadi selama terapi menggunakan obat tetapi belum tentu disebabkan oleh obat tersebut.
8. **Manfaat (*Benefit*)** adalah efek terapeutik obat yang sudah terbukti, termasuk penilaian pasien terhadap efek terapi obat tersebut (*The proven therapeutic good of a product, including patient's subjective assessment of its effect*)
9. **Risiko (*Risk*)** adalah probabilitas bahaya yang dapat ditimbulkan oleh suatu obat selama penggunaan klinis, biasanya dinyatakan dalam bentuk persentase atau rasio; probabilitas (*chance, odds*) dari kejadian yang tidak diinginkan.
10. **Efektifitas (*Effectiveness*)** adalah probabilitas obat dapat bekerja sebagaimana diharapkan dari hasil yang ditunjukkan dalam uji klinik.
11. **Analisis Manfaat – Risiko (*Risk-Benefit Analysis*)** adalah Suatu proses pengkajian untuk mengevaluasi manfaat dan risiko suatu obat.
12. **Patient safety** adalah penghindaran, pencegahan dan pengurangan efek yang tidak diharapkan atau cedera akibat suatu proses perawatan kesehatan (termasuk penggunaan obat) (*The avoidance, prevention and amelioration of adverse outcomes or injuries stemming from the processes of health care*)
13. **Dechallenge** adalah kesudahan efek samping yang tidak diinginkan setelah obat yang dicurigai dihentikan penggunaannya. (*The outcome of the event after withdrawal of the medicine*).
14. **Rechallenge** adalah kejadian efek samping yang berulang setelah obat digunakan atau diberikan kembali kepada pasien yang telah sembuh sebelumnya dari efek samping yang diduga dari obat yang sama. (*following dechallenge and recovery from the event, the medicines are tried again, one at a time, under the same conditions as before and the outcome is recorded*)
15. **Tenaga Kesehatan** adalah setiap orang yang mengabdikan diri dalam bidang kesehatan serta memiliki pengetahuan dan /atau ketrampilan melalui pendidikan di bidang kesehatan yang untuk jenis tertentu memerlukan kewenangan untuk melakukan upaya kesehatan.



16. **Laporan Spontan** adalah laporan adanya kejadian tidak diinginkan atau efek samping obat yang diduga disebabkan oleh obat yang terjadi pada kondisi praktik klinik sehari-hari, yang diperoleh dari sumber yang dapat dipertanggungjawabkan, namun bukan dalam rangka pemantauan yang direncanakan atau bagian dari suatu penelitian/studi

V. PEMANTAUAN DAN PELAPORAN EFEK SAMPING OBAT (ESO)

MESO oleh tenaga kesehatan di Indonesia masih bersifat sukarela (*voluntary reporting*) dengan menggunakan formulir pelaporan ESO berwarna kuning, yang dikenal sebagai Form Kuning (Lampiran 1). Monitoring tersebut dilakukan terhadap seluruh obat beredar dan digunakan dalam pelayanan kesehatan di Indonesia. Aktifitas monitoring ESO dan juga pelaporannya oleh sejawat tenaga kesehatan sebagai *healthcare provider* merupakan suatu *tool* yang dapat digunakan untuk mendeteksi kemungkinan terjadinya ESO yang serius dan jarang terjadi (*rare*).

Siapa yang melaporkan MESO ?

Tenaga kesehatan, dapat meliputi : dokter, dokter spesialis, dokter gigi, apoteker, bidan, perawat, dan tenaga kesehatan lain.

Apa yang perlu dilaporkan?

Setiap kejadian yang dicurigai sebagai efek samping obat perlu dilaporkan, baik efek samping yang belum diketahui hubungan kausalnya (KTD/AE) maupun yang sudah pasti merupakan suatu ESO (ADR).

Bagaimana cara melapor dan informasi apa saja yang harus dilaporkan?

Informasi KTD atau ESO yang hendak dilaporkan diisikan ke dalam formulir pelaporan ESO/ formulir kuning yang tersedia. Dalam penyiapan pelaporan KTD atau ESO, sejawat tenaga kesehatan dapat menggali informasi dari pasien atau keluarga pasien. Untuk melengkapi informasi lain yang dibutuhkan dalam pelaporan dapat diperoleh dari catatan medis pasien.



Informasi yang diperlukan dalam pelaporan suatu KTD atau ESO dengan menggunakan formulir kuning, adalah sebagai berikut :

a. Kode sumber data		Diisi oleh Badan POM
b. Informasi tentang penderita		
Nama (singkatan)		Diisi inisial atau singkatan nama pasien, untuk menjaga kerahasiaan identitas pasien
Umur		Diisi angka dari tahun sesuai umur pasien. Untuk pasien bayi di bawah 1 (satu) tahun, diisi angka dari minggu (MGG) atau bulan (BL) sesuai umur bayi, dengan diikuti penulisan huruf MGG atau BL, misal 7 BL
Suku		Diisi informasi nama suku dari pasien, misal suku Jawa, Batak, dan sebagainya
Berat Badan		Diisi angka dari berat badan pasien, dinyatakan dalam kilogram (kg).
Pekerjaan		Diisi apabila pekerjaan mengarah kemungkinan hubungan antara jenis pekerjaan dengan gejala atau manifestasi KTD atau ESO. Contoh: buruh pabrik kimia, pekerja bangunan, pegawai kantor, dan lain-lain.
Jenis Kelamin		Agar diberikan tanda (X) sesuai pilihan jenis kelamin yang tercantum dalam formulir kuning. Apabila pasien berjenis kelamin wanita, agar diberi keterangan dengan memberikan tanda (X) pada pilihan kondisi berikut: hamil, tidak hamil, atau tidak tahu.
Penyakit Utama		Diisikan informasi diagnosa penyakit yang diderita pasien sehingga pasien harus menggunakan obat yang dicurigai menimbulkan KTD atau ESO.
Kesudahan penyakit utama		Diisi informasi kesudahan /outcome dari penyakit utama, pada saat mengeluhkan berkonsultasi KTD atau ESO yang dialaminya. Terdapat pilihan yang tercantum dalam formulir kuning, agar diberikan tanda (X) sesuai dengan informasi yang diperoleh. Kesudahan penyakit utama dapat berupa: sembuh, meninggal, sembuh dengan gejala sisa, belum sembuh, atau tidak tahu.



Penyakit/ kondisi lain yang menyertai	Diisi informasi tentang penyakit/kondisi lain di luar penyakit utama yang sedang dialami pasien bersamaan dengan waktu mula menggunakan obat dan kejadian KTD atau ESO. Terdapat pilihan yang tercantum dalam formulir kuning, agar diberikan tanda (X) sesuai informasi yang diperoleh, yang dapat berupa: gangguan ginjal, gangguan hati, alergi, kondisi medis lainnya, dan lain-lain sebutkan jika di luar yang tercantum. Informasi ini bermanfaat untuk proses evaluasi hubungan kausal, untuk memverifikasi kemungkinan adanya faktor penyebab lain dari terjadinya KTD atau ESO.
c. Informasi tentang KTD atau ESO	
Bentuk/ manifestasi KTD atau ESO	Diisi informasi tentang diagnosa KTD atau ESO yang dikeluhkan atau dialami pasien setelah menggunakan obat yang dicurigai. Bentuk/manifestasi KTD atau ESO dapat dinyatakan dengan istilah diagnosa KTD atau ESO secara ilmiah atau deskripsi secara harfiah, misal bintik kemerahan di sekujur tubuh, bengkak pada kelopak mata, dan lain- lain.
Saat /tanggal mula terjadi	Diisi tanggal awal terjadinya KTD atau ESO, dan juga jarak interval waktu antara pertama kali obat diberikan sampai terjadinya KTD atau ESO
Kesudahan KTD atau ESO	Diisi informasi kesudahan /outcome dari KTD/ESO yang dialami oleh pasien, pada saat laporan ini dibuat. Terdapat pilihan yang tercantum dalam formulir kuning, agar diberikan tanda (X) sesuai dengan informasi yang diperoleh. Kesudahan penyakit utama dapat berupa: sembuh, meninggal, sembuh dengan gejala sisa, belum sembuh, atau tidak tahu.
Riwayat ESO yang pernah dialami	Diisi informasi tentang riwayat atau pengalaman ESO yang pernah terjadi pada pasien di masa lalu, tidak terbatas terkait dengan obat yang saat ini dicurigai menimbulkan KTD/ESO yang dikeluhkan, namun juga obat lainnya.



d. Obat		
Bentuk Sediaan		Ditulis bentuk sediaan dari obat yang digunakan pasien. Contoh: tablet, kapsul, sirup, suspensi, injeksi, dan lain-lain
Beri tanda (X) untuk obat yang dicurigai		Sejawat Tenaga Kesehatan dapat membubuhkan tanda (X) pada kolom obat yang dicurigai menimbulkan KTD/ESO yang dilaporkan, sesuai informasi produk atau pengetahuan dan pengalaman sejawat tenaga kesehatan terkait hal tersebut.
Cara Pemberian		Ditulis cara pemberian atau penggunaan obat oleh pasien. Contoh: oral, rektal, topikal, i.v, i.m, semprot, dan lain- lain.
Dosis/Waktu		Dosis : ditulis dosis obat yang digunakan oleh pasien, dinyatakan satuan volume. Waktu : ditulis penggunaan obat oleh pasien, dinyatakan dalam satuan waktu, seperti jam, hari dan lain-lain.
Tanggal mulai		Ditulis tanggal dari pertama kali pasien menggunakan obat yang dilaporkan, lengkap dengan bulan dan tahun (Tgl/Bln/Thn)
Tanggal Akhir		Ditulis tanggal dari kali terakhir pasien menggunakan obat yang dilaporkan atau tanggal penghentian penggunaan obat lengkap dengan bulan dan tahun (Tgl/Bln/Thn)
Indikasi Penggunaan		Ditulis jenis penyakit atau gejala penyakit untuk maksud penggunaan masing- masing obat
Keterangan Tambahan		Ditulis semua keterangan tambahan yang kemungkinan ada kaitannya secara langsung atau tidak langsung dengan gejala KTD/ESO dilaporkan,kecepatan ESO, reaksi setelah obat pengobatan diberikan mengatasi ESO



Data Laboratorium (bila ada)		Ditulis hasil uji laboratorium dinyatakan dalam parameter yang diuji dan hasilnya, apabila tersedia
Informasi Pelapor		Cukup Jelas. Informasi pelapor diperlukan untuk klarifikasi lebih lanjut dan <i>follow up</i> , apabila diperlukan.

Laporan ditujukan kepada :

Pusat MESO/ Farmakovigilans Nasional Direktorat Pengawasan Distribusi Produk Terapetik dan PKRT

Badan POM RI

Jl. Percetakan Negara 23 Jakarta Pusat, 10560

No Telp : 021 - 4244 755 ext.111 Fax : 021 - 4288 3485

Email : pv-center@pom.go.id dan

Indonesia-MESO-BadanPOM@hotmail.com

Karakteristik laporan efek samping obat yang baik.

Karakteristik suatu pelaporan spontan (*Spontaneous reporting*) yang baik, meliputi beberapa elemen penting berikut:

1. Deskripsi efek samping yang terjadi atau dialami oleh pasien, termasuk waktu mula gejala efek samping (*time to onset of signs/symptoms*).
2. Informasi detail produk terapetik atau obat yang dicurigai, antara lain: dosis, tanggal, frekuensi dan lama pemberian, lot number, termasuk juga obat bebas, suplemen makanan dan pengobatan lain yang sebelumnya telah dihentikan yang digunakan dalam waktu yang berdekatan dengan awal mula kejadian efek samping.
3. Karakteristik pasien, termasuk informasi demografik (seperti usia, suku dan jenis kelamin), diagnosa awal sebelum menggunakan obat yang dicurigai, penggunaan obat lainnya pada waktu yang bersamaan, kondisi ko-morbiditas, riwayat penyakit keluarga yang relevan dan adanya faktor risiko lainnya.
4. Diagnosa efek samping, termasuk juga metode yang digunakan untuk membuat/menegakkan diagnosis.
5. Informasi pelapor meliputi nama, alamat dan nomor telepon.



6. Terapi atau tindakan medis yang diberikan kepada pasien untuk menangani efek samping tersebut dan kesudahan efek samping (sembuh, sembuh dengan gejala sisa, perawatan rumah sakit atau meninggal).
7. Data pemeriksaan atau uji laboratorium yang relevan.
8. Informasi *dechallenge* atau *rechallenge* (jika ada).
9. Informasi lain yang relevan.

Kapan Melaporkan?

Tenaga kesehatan dihimbau untuk dapat melaporkan kejadian efek samping obat yang terjadi segera setelah muncul kasus diduga ESO atau segera setelah adanya kasus ESO yang teridentifikasi dari laporan keluhan pasien yang sedang dirawatnya.

Analisis Kausalitas

Analisis kausalitas merupakan proses evaluasi yang dilakukan untuk menentukan atau menegakkan hubungan kausal antara kejadian efek samping yang terjadi atau teramati dengan penggunaan obat oleh pasien.

Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) akan melakukan analisis kausalitas laporan KTD/ESO. Sejawat tenaga kesehatan dapat juga melakukan analisis kausalitas per individual pasien, namun bukan merupakan suatu keharusan untuk dilakukan. Namun demikian, analisis kausalitas ini bermanfaat bagi sejawat tenaga kesehatan dalam melakukan evaluasi secara individual pasien untuk dapat memberikan perawatan yang terbaik bagi pasien.

Tersedia beberapa algoritma atau tool untuk melakukan analisis kausalitas terkait KTD/ESO. Pendekatan yang dilakukan pada umumnya adalah kualitatif sebagaimana Kategori Kausalitas yang dikembangkan oleh *World Health Organization* (WHO), dan juga gabungan kualitatif dan kuantitatif seperti Algoritma Naranjo.

Dalam formulir pelaporan ESO atau formulir kuning, tercantum tabel Algoritma Naranjo, yang dapat sejawat tenaga kesehatan manfaatkan untuk melakukan analisis kausalitas per individu pasien.

Berikut diuraikan secara berturut-turut Kategori Kausalitas WHO dan Algoritma Naranjo.



VI. Kategori Kausalitas WHO

Certain

- Manifestasi efek samping atau hasil uji lab yang abnormal, dilihat dari waktu kejadian dapat diterima yaitu bahwa terjadi setelah penggunaan obat (*Event or laboratory test abnormality with plausible time relationship to drug intake*)
- Tidak dapat dijelaskan bahwa efek samping tersebut merupakan perkembangan penyakit atau dapat disebabkan oleh penggunaan obat lain (*Cannot be explained by disease or other drugs*)
- Respon terhadap penghentian penggunaan obat dapat terlihat (secara farmakologi dan patologi (*Response to withdrawal plausible (pharmacologically, pathologically)*))
- Efek samping tersebut secara definitive dapat dijelaskan dari aspek farmakologi atau fenomenologi (*Event definitive pharmacologically or phenomenologically (An objective and specific medical disorder or recognised pharmacological phenomenon)*)
- *Rechallenge* yang positif (*Positive rechallenge (if necessary)*)

Probable

- Manifestasi efek samping atau hasil uji lab yang abnormal, dilihat dari waktu kejadian masih dapat diterima yaitu bahwa terjadi setelah penggunaan obat (*Event or laboratory test abnormality with reasonable time relationship to drug intake*)
- Tidak tampak sebagai perkembangan penyakit atau dapat disebabkan oleh obat lain (*Unlikely to be attributed to disease or other drugs*)
- Respon terhadap penghentian penggunaan obat secara klinik dapat diterima (*Response to withdrawal clinically reasonable*)
- *Rechallenge* tidak perlu (*Rechallenge not necessary*)

Possible

- Manifestasi efek samping atau hasil uji lab yang abnormal, dilihat dari waktu kejadian masih dapat diterima yaitu bahwa terjadi setelah penggunaan obat (*Event or laboratory test abnormality with reasonable time relationship to drug intake*)



- Dapat dijelaskan oleh kemungkinan perkembangan penyakit atau disebabkan oleh obat lain (*Could also be explained by disease or other drugs*)
- Informasi terkait penghentian obat tidak lengkap atau tidak jelas (*Information on drug withdrawal lacking or unclear*)

Unlikely

- Manifestasi efek samping atau hasil uji lab yang abnormal, dilihat dari hubungan waktu kejadian dan penggunaan obat adalah tidak mungkin (*Event or laboratory test abnormality with a time relationship to drug intake that makes a connection improbable (but not impossible)*)
- Perkembangan penyakit dan akibat penggunaan obat lain dapat memberikan penjelasan yang dapat diterima (*Diseases or other drugs provide plausible explanations*)

Conditional / Unclassified

- Terjadi efek samping atau hasil uji lab yang abnormal (*Event or laboratory test abnormality*)
- Data yang lebih lanjut diperlukan untuk dapat melakukan evaluasi yang baik (*More data for proper assessment needed*)
- Atau data tambahan dalam proses pengujian (*Or additional data under examination*)

Unassessable / Unclassifiable

- Laporan efek samping menduga adanya efek samping obat (*A report suggesting an adverse reaction*)
- Namun tidak dapat dinilai karena informasi yang tidak lengkap atau cukup atau adanya informasi yang kontradiksi (*Cannot be judged because of insufficient or contradictory information*)
- Laporan efek samping obat tidak dapat ditambahkan lagi informasinya atau tidak dapat diverifikasi (*Report cannot be supplemented or verified*)



No	Pertanyaan/ Questions	Scale		
		Ya/Yes	Tidak/No	Tidak Diketahui/ Unknown
1	Apakah ada laporan efek samping obat yang serupa? (<i>Are there previous conclusive reports on this reaction?</i>)	1	0	0
2	Apakah efek samping obat terjadi setelah pemberian obat yang dicurigai? (<i>Did the ADR appear after the suspected drug was administered?</i>)	2	-1	0
3	Apakah efek samping obat membaik setelah obat dihentikan atau obat antagonis khusus diberikan? (<i>Did the ADR improve when the drug was discontinued or a specific antagonist was administered?</i>)	1	0	0
4	Apakah Efek Samping Obat terjadi berulang setelah obat diberikan kembali? (<i>Did the ADR recur when the drug was readministered?</i>)	2	-1	0
5	Apakah ada alternative penyebab yang dapat menjelaskan kemungkinan terjadinya efek samping obat? (<i>Are there alternative causes that could on their own have caused the reaction?</i>)	-1	2	0
6	Apakah efek samping obat muncul kembali ketika placebo diberikan? (<i>Did the ADR reappear when a placebo was given?</i>)	-1	1	0
7	Apakah obat yang dicurigai terdeteksi di dalam darah atau cairan tubuh lainnya dengan konsentrasi yang toksik? (<i>Was the drug detected in the blood (or other fluids) in concentrations known to be toxic?</i>)	1	0	0
8	Apakah efek samping obat bertambah parah ketika dosis obat ditingkatkan atau bertambah ringan ketika obat diturunkan dosisnya? (<i>Was the ADR more severe when the dose was increased or less severe when the dose was decreased?</i>)	1	0	0
9	Apakah pasien pernah mengalami efek samping obat yang sama atau dengan obat yang mirip sebelumnya? (<i>Did the patient have a similar ADR to the same or similar drugs in any previous exposure?</i>)	1	0	0
10	Apakah efek samping obat dapat dikonfirmasi dengan bukti yang obyektif? (<i>Was the ADR confirmed by objective evidence?</i>)	1	0	0
	Skor Total			



Skala probabilitas NARANJO :

Total Skor	Kategori
9+	Sangat Mungkin/ <i>Highly probable</i>
5 – 8	Mungkin/ <i>Probable</i>
1 – 4	Cukup mungkin/ <i>Possible</i>
0	Ragu-ragu/ <i>Doubtful</i>

KERAHASIAAN/CONFIDENTIALITY

Semua informasi yang disampaikan dalam pelaporan KTD/ESO akan dijaga kerahasiaannya oleh Badan POM RI.

Laporan Kasus

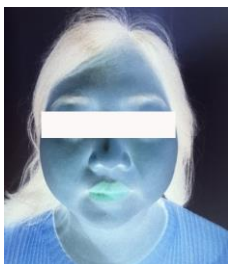
KASUS

Seorang perempuan, usia 25 tahun, datang ke poliklinik Kulit dan Kelamin Rumah Sakit Umum Puri Raharja dengan keluhan muncul bintik-bintik pada dada, punggung, dan lengan sejak satu bulan yang lalu.

Pasien di diagnosis LES sejak 18 bulan berobat ke beberapa dokter penyakit dalam secara bergantian. Selama 16 bulan pasien mendapat terapi metilprednisolon (MP) 4 mg/24 jam per oral (PO) pagi hari. Dua bulan yang lalu pasien rawat inap di RS dengan bronkopneumonia dan LES, mendapat terapi denyut MP 250 mg/ hari intravena selama lima hari. Saat pasien pulang diberi terapi MP 60 mg/hari selama seminggu. Selanjutnya pasien mendapat terapi MP 16 tiap 8 jam PO yang diturunkan 8 mg setiap minggu selama 1 bulan. Pada bulan berikutnya diturunkan 4 mg setiap minggu.

Setelah 18 bulan pengobatan kortikosteroid sistemik, pasien mengeluh timbul bintik-bintik di daerah dada, lengan, dan punggung, tidak disertai gatal. Selain itu, pasien mengeluh bentuk wajah bertambah bulat.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan tekanan darah, denyut nadi, frekuensi napas, dan suhu dalam batas normal. IMT = 23,44 kg/m². Wajah gambaran *moon face* (Gambar 1).



Gambar 1. *Moon face*

Status dermatologikus: pada regio torakalis anterior et posterior terdapat efloresensi berupa papul hiperpigmentasi multipel (Gambar 2), pada regio deltoid dextra et sinistra terdapat efloresensi berupa papul hiperpigmentasi multipel.



Gambar 2. Pada regio torakalis posterior terdapat efloresensi papul hiperpigmentasi multipel

Hasil laboratorium darah rutin menunjukkan hemoglobin 12,0 g/dL, leukositosis 23.200/mm³, eritrosit 4.370.000/mm³, trombosit 304.000/mm³. Pemeriksaan urin lengkap menunjukkan darah 1+, eritrosit 0-1, leukosit 2-5, epitel gepeng 10-15, bakteri + Hasil pemeriksaan laboratorium lainnya dalam batas normal.

VII. Tugas laporan Praktikum

1. Mahasiswa menjelaskan Efek samping Obat
2. Mahasiswa mengidentifikasi efek samping obat dengan algoritma naranjo
3. Mahasiswa mengisi lembar kuning MESO

VIII. Daftar Pustaka

1. Efek samping Terapi Kortikosteroid sistemik jangka panjang pada pasien lupus erimatosus sistemik dan tatalaksana dermatologi; Joice Gunawan Putri, Angel Benny Wisan
2. Syamsudin; Efek samping obat, buku ajar Farmakologi; Salemba Medika
3. Badan POM RI; Pedoman Monitoring Efek Samping Obat (MESO) bagi tenaga kesehatan.



OBAT								
Nama dagang/pabrik)	(nama Sediaan	Bentuk Sediaan	Beri tanda X untuk obat yang dicurigai	Pemberian				Indikasi Penggunaan
				Cara	Dosis/Waktu	Tanggal Mulai	Tanggal Akhir	
1.								
2.								
3.								
4.								
5.								
6.								

Keterangan tambahan (misalnya kecepatan timbulnya efek samping obat, reaksi setelah obat dihentikan, pengobatan yang diberikan untuk mengatasi ESO)	Data Laboratorium (bila ada) :
	Tanggal Pemeriksaan :
	_____, _____ 20 Tanda Tangan Pelapor, ()



PRAKTIKUM III

FARMAKOLOGI SUSUNAN SARAF OTONOM

Fransiska Sitompul, M. Farm., Apt; dr. Linggom Kurniaty, Sp.FK

I. Tujuan Praktikum

Setelah pelaksanaan praktikum mahasiswa harus dapat :

1. Menjelaskan dan membandingkan kerja saraf simpatik dan saraf parasimpatik pada setiap organ tubuh
2. Menyebutkan golongan obat yang bekerja pada susunan saraf otonom
3. Menjelaskan dan membandingkan efek perilaku yang tampak pada hewan coba sebelum dan sesudah pemberian obat dengan dosis bertingkat.

II. Dasar Teori dan Prosedur Kerja

Susunan saraf otonom/ vegetatif (SSO) adalah susunan saraf simpatis dan parasimpatis yang mempersarafi organ-organ visceral yang mempunyai ganglion (kumpulan sinaps-sinaps sehingga dikenal saraf pre ganglion dan pasca ganglion simpatis maupun parasimpatis, dibedakan berdasarkan tanda morfologik dan fungsional).

SSO berfungsi untuk memelihara keseimbangan dalam organisme, yang tidak dibawah kesadaran (diluar kemauan), seperti sirkulasi darah, pernafasan, peristaltik, tonus otot polos dan sekresi kelenjar, juga terlibat dalam pengaturan metabolisme sel.

Sinaps (penghubung antar saraf) dalam ganglion tidak berkontak secara langsung, sehingga pada sinaps tidak ada konduksi seperti dalam sel saraf, maka di sini impuls ditransmisikan melalui zat kimia (transmitter/ mediator) yang dihasilkan oleh ujung-ujung saraf dalam ganglion tersebut dan selanjutnya akan diterima oleh reseptor khusus dan spesifik pada sinaps tersebut.

Hal yang sama pada saraf pasca ganglion, dimana ujung saraf meneruskan impuls ke organ efektor melalui mediator khusus yang diterima oleh reseptor khusus pula.

Secara sangat sederhana digambarkan sebagai berikut :



1. Rangsangan simpatis menimbulkan reaksi **ERGOTROPIK** (meningkatnya kemampuan untuk bekerja dan berhubungan dengan dunia luar, peningkatan aktifitas sirkulasi darah pada jantung dan pernafasan sebaliknya terjadi penurunan aktifitas saluran cerna).
2. Rangsangan parasimpatis menimbulkan reaksi **TROFOTROPIK** (meningkatnya aktifitas kelenjar pencernaan dan otot polos usus).

Mediator (*transmitter neurohormonal*) ini disintesis dan disimpan di dalam ujung saraf dengan melibatkan sejumlah zat pembentuk (precursor), produk intermediate, enzim-enzim yang semuanya merupakan zat kimia.

Saraf-saraf pre ganglion simpatis dan parasimpatis serta pasca ganglion parasimpatis dinamakan saraf **KOLINERGIK** karena mediatornya adalah asetil kolin sedangkan serabut saraf pasca ganglion ganglionic simpatis disebut saraf **ADRENERGIK** karena mediatornya adalah NorEpinefrin/ adrenalin.

Karena banyaknya zat kimia yang terlibat dalam aktifitas SSO maka SSO serta organ efekturnya sangat mudah dipengaruhi oleh berbagai macam zat kimia, baik yang khusus UNTUK SSO maupun dari golongan lain, tetapi mempunyai efek samping pada SSO.

Berikut ini diperlihatkan tabel pengaruh obat-obat otonom terhadap organ efekturnya.

Tabel 4. Respon organ vegetative (efektor) terhadap Stimulasi Saraf Simpatis dan Parasimpatis

ORGAN	AKTIFITAS	EFEK SESUDAH STIMULASI	
		SIMPATIS	PARASIMPATIS (Carbacol)
Jantung	Frekuensi	Meningkat	Menurun
	Kekuatan kontraksi	Meningkat	Menurun (hanya ventrikel)
Pembuluh darah :	Koroner	Dilatasi	Dilatasi
	Kulit	Konstriksi	Dilatasi
	Paru-paru	Konstriksi	Dilatasi
	Otak	Konstriksi (lemah)	—
	Otot Skeleton	Dilatasi	—
	Jeroan/ Viseral	Konstriksi	—



Paru - paru	Otot bronkhus	Relaksasi	Konstriksi (labor breathing, nafas terengah-engah)
Kelenjar air liur		Sekret kental	Sekret encer
Saluran cerna	Peristaltik	Menurun	Meningkat (defekasi)
	Sfingter	Kontraksi	Relaksasi
Hati		Glikogenolisis	—
Kandungan Empedu		Relaksasi	Kontraksi
Kandung kemih	Sfingter	Kontraksi	Relaksasi
	Detrusor	Relaksasi	Kontraksi (buang air kecil)
Uterus		Berbeda (tergantung siklus)	Berbeda (tergantung siklus)
Hidung			Rhinorrhea (hidung berair/ pilek)
Mata	Pupil	Midriasis	Miosis
	Sfingter Pupil	—	Kontraksi
	Kelenjar air mata	—	Sekresi
Saliva, gastrik, pankreas peluh		Berkurang	Bertambah

PERCOBAAN – PERCOBAAN

Golongan obat yang bekerja pada SSO meliputi :

1. **Parasimpatomimetik** yaitu golongan obat yang efek kerjanya menyerupai stimulasi pada saraf para simpatis (Contoh : Pilocarpin, Asetil kolin, Carbacol, dan lain-lain).
2. **Parasimpatolitik** yaitu golongan obat yang melawan kerja saraf parasimpatis (Contoh : Atropin, dan lain-lain)
3. **Simpatomimetik** yaitu golongan obat yang kerjanya menyerupai rangsangan saraf simpatis (Contoh : Adrenalin)
4. **Simpatolitik** yaitu golongan obat yang melawan kerja saraf simpatis
5. **Stimulan dan penghambat ganglion**



Link Youtube :

1. [Pharmacology : Pharmacological Lab Procedures - Autonomic Effects After Muscarinic Hyper-Activity - YouTube](#)
2. [Praktikum Obat Otonom - YouTube](#)
3. [Autonomic Nervous System: Sympathetic vs Parasympathetic, Animation - YouTube](#)

III. Daftar Pustaka

1. Ridwan, E. Etika Pemanfaatan Hewan Percobaan dalam Penelitian Kesehatan. J Indon Med Assoc, Vol.63, Nomor 3. 2013.
2. Heiserman, D.L. Factor Which Influence Drug Dosage Effect. USA : Sweet Haven Publishing Services. 2011.
3. Bertram G. Katzung et all. Basic and clinical pharmacology. 13th ed. Mc Graw Hill education. 2015.p:37-51
4. Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Farmakologi & Terapi. Edisi 6. Jakarta. 2016
5. Mutshler, Ernst. Dinamika Obat. Bandung : ITB, Edisi 5
6. Radji, Maksum., Harmita. Buku Ajar Analisis Hayati. Buku Kedokteran EGC. Edisi 3. 2008

Dalam praktikum ini, mahasiswa akan melakukan percobaan obat SSO pada hewan coba secara utuh (intak).

Percobaan 1 : Penyuntikan Parasimpatomimetik pada mencit

Bahan dan Alat :

1. Mencit dewasa
2. Alat suntik (syringe/ spuit) dan jarum
3. Larutan obat Pilocarpin Nitrat 1 %

Prosedur :

1. Amati dan catat keadaan normal mencit (tingkah laku, frekuensi denyut jantung, frekuensi pernapasan, keadaan bulu, ada salivasi atau tidak, defekasi, dan lain-lain).



2. Kemudian suntik Larutan Pilocarpin Nitrat 1% secara sub kutan dengan dosis bertingkat mulai 0,05 mL dan dosis berikutnya adalah 2 x lipat dosis sebelumnya dengan interval waktu 10 menit.
3. Amati semua perubahan/ gejala yang timbul baik yang langsung maupun tidak langsung akibat penyuntikan Pilocarpin sampai terlihat mencit mengalami kesulitan bernafas lalu hentikan suntikan (disetiap perlakuan yang diberikan).
4. Usahakan membantu pernafasan dengan memberikan tiupan udara segar ke depan hidung mencit.

Tabel 5. Hasil Pengamatan :

Keadaan yang muncul	Normal (tanpa obat) (1)	Larutan Pilocarpin Nitrat 1%			
		0,05 mL (2)	0,1 mL (3)	0,2 mL (4)	0,4 mL (5)
Tingkah laku,					
Frekuensi denyut jantung,					
Frekuensi pernapasan,					
Keadaan bulu,					
Salivasi : Ada atau tidak,					
Defekasi,					
Keadaan lainnya					

Percobaan 2 : Penyuntikan Antagonis Parasimpatomimetik pada mencit

Bahan dan Alat :

1. Mencit dewasa
2. Alat suntik (syringe/ spuit) dan jarum
3. Larutan Atropin Sulfat 0.5 %
4. Larutan obat Pilocarpin Nitrat 1 %



Prosedur :

1. Amati dan catat keadaan normal mencit (tingkah laku, frekuensi denyut jantung, frekuensi pernapasan, keadaan bulu, ada salivasi atau tidak, defekasi, dan lain-lain).
2. Kemudian suntik Larutan Atropin Sulfat dengan dosis 0.5 mg/ kg berat badan secara intra peritoneal.
3. Setelah terlihat kerja dari Atropin (catat keadaan mencit yang muncul), 10 menit kemudian suntikkan Larutan Pilocarpin Nitrat 1% ke mencit yang sama (seperti percobaan pertama).
4. Amati semua perubahan/ gejala yang timbul baik yang langsung maupun tidak langsung, kemudian bandingkan perbedaan gejala yang muncul pada mencit dengan percobaan pertama.

Tabel 6. Hasil Pengamatan :

Keadaan yang muncul	Normal (tanpa obat) (1)	Larutan Atropin Sulfat dosis 0.5 mg/ kg berat badan (2)	Larutan Pilocarpin Nitrat 1%			
			0,05 mL (3)	0,1 mL (4)	0,2 mL (5)	0,4 mL (6)
Tingkah laku,						
Frekuensi denyut jantung,						
Frekuensi pernapasan,						
Keadaan bulu,						
Salivasi : Ada atau tidak,						
Defekasi,						
Keadaan lainnya						



Percobaan 3 :

Pemberian tetesan obat Parasimpatomimetik dan Simpatomimetik pada mata kelinci

Latar Belakang (Teori)

Mata dipersarafi oleh simpatis maupun parasimpatis dimana parasimpatomimetik menyebabkan pupil mata mengecil (miosis) sedangkan simpatomimetik menyebabkan pupil melebar (midriasis). Zat-zat penghambatnya akan memberikan efek yang berlawanan tetapi simpatolitik tidak lazim digunakan untuk pengobatan mata.

Reseptor pupil untuk simpatis berada pada otot radier sedangkan untuk parasimpatis berada pada otot sirkuler dari iris. Jadi sekalipun efek berlawanan, namun ini berlangsung melalui jaringan otot yang berbeda.

Pemilihan kelinci disini sebagai hewan coba karena mata kelinci yang kiri dan kanan dapat bereaksi sendiri-sendiri dan tidak bergantung satu sama lain.

Bahan dan Alat :

1. Kelinci
2. Kotak tempat kelinci
3. Pipet tetes
4. Penggaris plastik
5. Helai Sapu Ijuk
6. Lampu senter
7. Larutan Acidum Boricum 2% (Asam borat/ *boorwater*)
8. Larutan Epinefrin
9. Larutan Pilocarpin Nitrat
10. Larutan Atropin Sulfat

Prosedur :

1. Letakkan kelinci di dalam kotak tempat kelinci dan cukur bulu mata kelinci.
2. Ukur besarnya pupil mata kiri dan kanan
3. Perhatikan warna mukosa konjungtiva kelinci
4. Perhatikan reflex palpebral dengan menggesek pelan-pelan kornea kelinci dengan ijuk (bila normal maka kelopak mata akan menutup setelah di gesek)



5. Perhatikan reaksinya terhadap cahaya (dengan lampu senter)
6. Kemudian teteskan pada mata sebelah kiri dengan 2 tetes pilokarpin dan mata kanan dengan 2 tetes epinefrin (saat meneteskan obat, tekan canthus media mata dan tarik kelopak bawah mata agar tidak masuk ke hidung).
7. Amati perubahan pada mata (pupil mata, mukosa konjungtiva, refleks palpebral dan cahaya)
8. Setelah terlihat perubahan kemudian teteskan pada mata kiri dengan 2 tetes atropine dan mata kanan dengan 2 tetes pilokarpin.
9. Amati perubahan yang terjadi

Tabel 7. Hasil Pengamatan :

Perlakuan	MATA KIRI			
	Besar Pupil (cm)	Warna mukosa konjungtiva	Refleks palpebra	Reaksi terhadap cahaya
Normal (Non Obat)				
Pilokarpin				
(+) Atropin				

Perlakuan	MATA KANAN			
	Besar Pupil (cm)	Warna mukosa konjungtiva	Refleks palpebra	Reaksi terhadap cahaya
Normal (Non Obat)				
Epinefrin				
(+) Pilokarpin				

Laporan Kerja Setelah Pelaksanaan Praktikum / mahasiswa :

1. Lembar Kerja Mahasiswa (Hasil Pengamatan Penyuntikan Parasimpatomimetik pada mencit)
2. Lembar Kerja Mahasiswa (Hasil Pengamatan Penyuntikan Antagonis Parasimpatomimetik pada mencit)



3. Lembar Kerja Mahasiswa (Hasil Pengamatan Pemberian tetesan obat Parasimpatomimetik dan Simpatomimetik pada mata kelinci)

Laporan Resmi /kelompok (Hard Copi & Soft Copi dikumpulkan 2 hari sebelum Praktikum IV):

- I. Tujuan Praktikum
- II. Dasar Teori
- III. Alat & Bahan
- IV. Cara Kerja
- V. Hasil Pengamatan (Percobaan 1 – 3)
- VI. Pembahasan
- VII. Kesimpulan
- VIII. Lampiran Data saat pelaksanaan praktikum



PRAKTIKUM IV

PENETAPAN TOKSISITAS AKUT (LETHAL DOSE)

Fransiska Sitompul, M. Farm., Apt., dr. Linggom Kurniaty, Sp.FK

I. Tujuan Praktikum

Setelah pelaksanaan praktikum mahasiswa harus dapat :

1. Menjelaskan apa yang dimaksud variasi biologik
2. Dapat menyebutkan faktor- faktor yang memengaruhi / menyebabkan variasi biologik
3. Menjelaskan prinsip cara penentuan LD₅₀ (lethal dose 50) suatu obat dan arti hasil penentuan tersebut.
4. Mengetahui cara- cara penentuan perbandingan efek obat dan perhitungan jumlah dosis obat yang diberikan ke hewan

III. Dasar Teori dan Prosedur Kerja

Sebelum percobaan toksisitas dilakukan, sebaiknya telah ada data mengenai identifikasi sifat obat, dan rencana penggunaannya. Data tersebut dapat digunakan untuk penuntun percobaan toksisitas yang akan dikerjakan untuk mengamati berbagai efek yang berhubungan dengan cara dan waktu pemberian suatu sediaan obat. Pengujian toksisitas biasanya dibagi menjadi tiga kelompok, antara lain :

1. Uji toksisitas akut Dilakukan dengan memberikan zat kimia yang sedang diuji sebanyak satu kali atau beberapa kali dalam jangka waktu 24 jam. Tujuan percobaan toksisitas akut untuk mencari efek toksis obat.
2. Uji toksisitas jangka pendek (subkronis) Dilakukan dengan memberikan zat kimia tersebut berulang-ulang, biasanya setiap hari, atau lima kali seminggu selama jangka waktu kurang lebih 10% masa hidup hewan yaitu 3 bulan untuk tikus dan 1 atau 2 tahun untuk anjing. Namun, beberapa peneliti menggunakan jangka waktu yang lebih pendek, misalnya pemberian zat kimia selama 14 hari dan 28 hari.



3. Uji toksisitas jangka panjang (kronis) Uji ini mencakup pemberian zat kimia secara berulang selama 3 – 6 bulan atau seumur hidup hewan, misalnya 18 bulan untuk mencit, 24 bulan untuk tikus, dan 7 – 10 tahun untuk anjing dan monyet. Percobaan kronis yang lebih dari 6 bulan di perpanjang, tidak akan bermanfaat, kecuali untuk percobaan karsinogenik. Tujuan percobaan toksisitas kronis untuk menguji keamanan obat. Penafsiran keamanan obat untuk manusia dapat dilakukan melalui serangkaian percobaan toksisitas terhadap hewan coba. Disebut “penafsiran” dikarenakan data dari hewan coba tidak dapat diekstrapolasikan begitu saja tanpa mempertimbangkan segala faktor yang membedakan antara hewan dan manusia

Pendekatan penilaian keamanan obat dapat dilakukan dengan tahapan berikut :

1. Menentukan LD₅₀ (dosis letal median)
2. Melakukan percobaan toksisitas subkronis dan kronis untuk menentukan no effect level.
3. Melakukan percobaan karsinogenisitas, teratogenisitas, dan mutagenisitas yang merupakan bagian dari penapisan rutin mengenai keamanan.

LD₅₀ obat didefinisikan sebagai dosis tunggal suatu zat yang secara statistik diperkirakan akan membunuh 50% hewan percobaan. Percobaan ini juga dapat menunjukkan organ sasaran yang mungkin dirusak dan efek toksis spesifiknya, serta memberikan petunjuk tentang dosis yang sebaiknya digunakan dalam pengujian yang lebih lama.

Percobaan terbagi menjadi 3 bagian :

- A. Variasi biologik
- B. Penetapan toksisitas akut (LD₅₀) obat
- C. Penentuan perbandingan kekuatan obat anestesi umum.

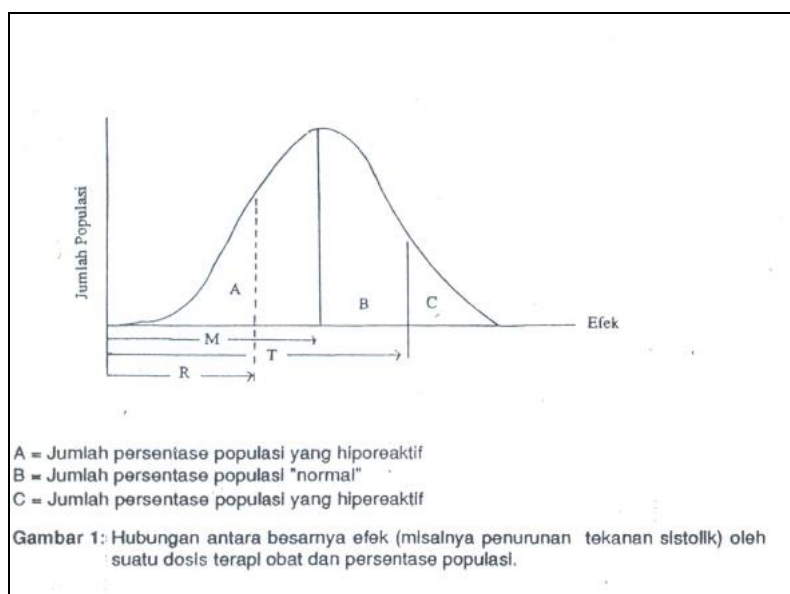
A. Variasi Biologik

Besarnya suatu efek terapi maupun efek toksik yang disebabkan oleh suatu obat tergantung besarnya dosis yang diberikan. Satu dosis tertentu tidak memberikan efek yang sama besarnya jika diberikan pada suatu kelompok individu.

Selain itu besarnya efek yang ditimbulkan tidak selalu sama besarnya. Jika individu tersebut menerima dosis yang sama berulang kali. Pada kedua hal ini dikatakan bahwa besarnya efek menunjukkan variasi. Faktor- faktor yang dapat menimbulkan variasi efek ini adalah umur, jenis kelamin, spesies, keadaan patologi, Lingkungan (suhu, kelembaban, cahaya, dll).

Bilamana faktor- faktor tersebut dipegang konstan pada percobaan- percobaan yang dilakukan berulang kali, maka adanya perbedaan dalam besarnya efek (semua efek yang diakibatkan oleh satu dosis yang sama) inilah yang disebut variasi biologik.

Variasi efek yang terlihat pada individu-individu sesudah pemberian suatu dosis tertentu dilukiskan dengan kurva distribusi normal, kurva ini didapat bila jumlah hewan percobaan yang digunakan cukup besar (beribu-ribu).



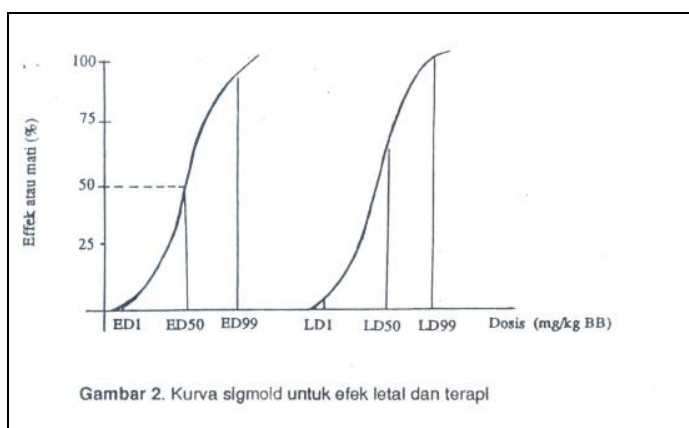
Dari gambar diatas, efek M merupakan efek yang tersering tampak dalam suatu populasi. Efek T yang lebih besar dari efek M dan efek R yang kurang dari efek M,

terjadi kurang sering dari efek M. Individu- individu yang berada disisi kanan grafik C disebut individu yang hiper-reaktif. Sebaliknya kelompok yang berada di ujung kiri A disebut kelompok yang hiporeaktif. Dari grafik jelas terlihat bahwa sedikit individu yang tergolong hiper/hiporeaktif.

Jika efek dari suatu obat tidak dapat diukur (*all or none respon*, misalnya efek mati atau kejang) tentu tidak ada variasi dari efek itu. Dalam hal ini akan terlihat variasi dari dosis terkecil (minimal) yang dapat menimbulkan efek itu. Lukisan grafik dari variasi ini, sama dengan gambar 1, akan tetapi pada poros aksis dinyatakan dosis terkecil yang memberikan efek dan pada poros ordinat jumlah individu.

Jika efek itu adalah matinya hewan coba maka dosis terkecil itu disebut MDL (*Minimal Lethal Dose*). Biasanya MDL sukar ditentukan untuk tiap individu. Sebagai contoh, bila sekelompok hewan diberikan dosis 100 mg/kgBB, maka hewan yang memiliki MDL dibawah 100 mg/kgBB akan mati sedangkan hewan yang tergolong memiliki MLD diatas 100 mg/KgBB akan tetap hidup.

Hubungan antara dosis – dosis tertentu dan persentase hewan yang mengalami efek terapi (tertentu) atau kematian , menunjukkan grafik berbentuk sigmoid (S). lihat gambar 2.





Untuk menentukan keamanan/ efektivitas suatu obat, kita perlu mengetahui dosis toksis dan dosis efektif yang relative sedikit variasinya. Nilai yang sesuai untuk maksud tersebut ialah LD₅₀ dan ED₅₀. LD₅₀ ialah dosis yang menyebabkan kematian pada 50% sekelompok hewan coba. Nilai ini paling sedikit variasinya. Sebaliknya LD₁ dan LD₉₉ menunjukkan variasi dosis yang lebar sehingga tidak cocok untuk digunakan sebagai ukuran toksisitas akut. ED₅₀ ialah dosis yang menyebabkan adanya efek obat pada 50% kelompok hewan coba (misalnya efek obat tidur).

Jika jarak antara ED₅₀ dengan LD₅₀ dari suatu obat besar maka obat itu kurang berbahaya dibandingkan dengan obat lain yang mempunyai jarak ED₅₀ dan LD₅₀ yang kecil. Jarak tersebut dinamakan *margin of safety*. Perbandingan antara LD₅₀ dan ED₅₀ disebut indeks terapi.

III. Rancangan Percobaan dalam Pemilihan Spesies Hewan Coba

Respon berbagai hewan percobaan terhadap uji toksisitas sangat berbeda, tetapi hewan percobaan yang lazim digunakan adalah salah satu galur (strain) tikus putih. Kadang-kadang digunakan mencit sebanyak satu – dua atau spesies yang lebih besar seperti anjing, babi, atau kera. Tikus putih yang digunakan biasanya berusia 2 – 3 bulan dengan bobot badan 180 – 200 gram. Tikus ini harus di aklimatisasi dalam laboratorium dan semuanya harus sehat. Untuk tujuan ini, ada yang menggunakan *Specific Pathogen Free* (SPF) sehingga terjamin kesehatannya. Tikus jantan dan betina sebaiknya dievaluasi terpisah karena kadang-kadang responsnya berbeda. Penggunaan hewan percobaan yang besar membawa konsekuensi biaya yang besar pula, namun tidak jarang diperlukan hewan yang lebih besar, misalnya anjing, babi, dan kera.

Penanganan Hewan Coba dan Dosis Obat

Perlu diperhatikan dalam percobaan yang menggunakan hewan coba tidak selalu diperoleh hasil yang tepat. Penanganan yang tidak wajar terhadap hewan percobaan dapat memperbesar penyimpangan hasil percobaan. Perlakukan hewan percobaan secara



benar. Hewan percobaan yang paling banyak dipakai adalah mencit, tikus, marmot dan kelinci. Penanganan hewan percobaan adalah cara memperlakukan hewan selama masa pemeliharaan maupun selama masa percobaan.

a. Mencit

Mencit bersifat penakut, fotofobia, cenderung berkumpul sesamanya, dan lebih aktif pada malam hari dibandingkan siang hari. Cara mengambil dan memegang mencit : Buka kandang hati-hati, kira-kira cukup untuk masuk tangan saja, angkat mencit dengan cara memegang ekor (3 – 4 cm dari ujung). Letakkan pada lembaran kawat atau alas kasar lainnya, Dengan tangan kiri, jepit tengkuk diantara telunjuk dan ibu jari. Mencit siap mendapat perlakuan.

b. Tikus

Tenang dan mudah ditangani. Tidak seperti mencit, tikus tidak begitu fotofobik. Aktivitasnya tidak demikian terganggu dengan adanya manusia. Jika diperlakukan kasar tikus menjadi galak.

Cara mengambil dan memegang tikus :

Buka kandang, angkat tikus pada pangkal ekornya dengan tangan kanan, letakkan di atas permukaan kasar/ kawat. Letakkan tangan kiri di belakang tubuh / punggung ke arah kepala. Selipkan kepala diantara jari telunjuk dan jari tengah, sedangkan ibu jari, jari manis, dan kelingking diselipkan di sekitar perut sehingga kaki depan kiri dan kanan terselip diantara jari-jari. Tikus juga dapat dipegang dengan cara menjepit kulit pada tengkuknya.

c. Kelinci

Kelinci harus diperlakukan dengan halus, namun sigap karena cenderung berontak.

Cara mengambil dan memegang kelinci :

Jangan memegang telinga karena dapat mengganggu pembuluh darah dan saraf. Pegang kulit pada leher kelinci dengan tangan kiri, dan angkat bagian belakang dengan tangan kanan.



Cara Pemberian Obat

Secara umum, obat harus diberikan melalui jalur yang biasa digunakan pada manusia. Jalur oral paling sering digunakan. Jika diberikan per oral, zat tersebut harus diberikan dengan sonde. Tikus besar dan tikus kecil (mencit) umumnya memenuhi syarat untuk digunakan dalam penentuan LD₅₀. Pilihan ini bertolak dari kenyataan bahwa hewan-hewan tersebut ekonomis, mudah didapat, dan mudah dirawat. Selain itu, data-data toksikologi hewan-hewan tersebut sudah tersedia sehingga memudahkan perbandingan toksisitas zat kimia satu dengan yang lain. Jika nilai LD₅₀ suatu zat pada tikus besar dan mencit amat berbeda atau jika pola atau kecepatan biotransmisi zat tersebut dalam tubuh manusia diketahui jelas berbeda dari tikus dan mencit, perlu digunakan hewan yang bukan hewan pengerat untuk uji coba.

Penentuan LD₅₀ harus dilaksanakan pada hewan jantan maupun betina, yang dewasa maupun muda, karena adanya perbedaan kepekaan.

a. Oral

Mencit dan tikus : Diberikan dengan alat suntik yang dilengkapi dengan jarum/kanula berujung tumpul dan berbentuk bola. Jarum/kanula dimasukkan ke dalam mulut perlahan-lahan, diluncurkan melalui langit-langit ke belakang sampai esofagus.

Kelinci : Pemberian oral pada kelinci dilakukan dengan pertolongan “*mouth block*” (alat penahan rahang), berupa pipa kayu/ plastik yang berlubang, panjang 12 cm, diameter 3 cm, dan diameter lubang 7 mm. Letakkan *mouth block* di antara gigi-gigi depan dengan rahang dengan ibu jari dan telunjuk. Masukkan kateter melalui lubang pada *mouth block* sekitar 20 – 25 cm. Untuk memeriksa apakah kateter benar masuk ke esofagus dan bukan ke trakea, celupkan ujung luar kateter masuk ke trakea.



b. Intravena

Mencit : Penyuntikkan dilakukan pada vena ekor (ada 4 vena pada ekor). Letakkan hewan pada wilayah tertutup sedemikian rupa sehingga mencit tidak leluasa untuk bergerak-gerak, dengan ekor menjulur keluar. Hangatkan ekor dengan dicelupkan ke dalam air hangat (40°C-50°C). Pegang ujung ekor dengan satu tangan dan suntik dengan tangan yang lain.

Tikus : Pada tikus yang tidak dianestesi, penyuntikan dapat dilakukan pada ekor (seperti pada mencit), pada vena penis (khusus untuk tikus jantan), atau pada vena di permukaan dorsal kaki. Pada tikus yang dianestesi, penyuntikan dapat dilakukan pada vena femoralis. Kelinci : Dapat dilakukan pada vena marginalis.

c. Sub Cutan

Pada tikus dan mencit, penyuntikan dilakukan di bawah kulit pada daerah tengkuk. Pada kelinci, penyuntikkan dilakukan dibawah kulit di daerah tengkuk atau sisi pinggang. Untuk kelinci, angkat sebagian kulit dan tusukkan jarum menembus kulit, sejajar dengan otot di bawahnya.

d. Intra Muscular

Untuk mencit dan tikus, penyuntikkan dilakukan pada otot gluteus maksimus atau bisep fermoris atau semi tendinosus paha belakang.

e. Intra Peritoneal

Untuk semua hewan coba, penyuntikkan dilakukan pada perut sebelah kanan garis tengah; jangan terlalu tinggi agar tidak mengenai hati dan kandung kemih. Hewan dipegang pada punggung supaya kulit abdomen menjadi tegang. Pada saat penyuntikkan, posisi kepala lebih rendah dari abdomen. Suntikkan jarum membentuk sudut 10° menembus kulit dan otot masuk ke rongga peritoneal.



f. Intra Dermal

Pada tikus, penyuntikkan dilakukan pada perut dan tubuh belakang atau kaki belakang yang telah dicukur bulunya. Tusukkan jarum ke kulit yang ditegangkan sedalam 0,67 mm.

Tabel 1. Ukuran dan alat yang digunakan untuk pemberian obat pada hewan coba

Hewan Coba	Intra Vena (I.V)	Intra Peritoneal (I.P)	Sub Cutan (S.C)	Intra Muscular (I.M)	Oral
Mencit	Jarum 27.5G (¹ / ₂ inch)	Jarum 25G (¹ / ₄ inch)	Jarum 25G (¹ / ₄ inch)	Jarum 18G (¹ / ₄ inch)	Ujung tumpul 15G/ 16 G (2 inch)
Tikus	Jarum 25G (1 inch)	Jarum 25G (1 inch)	Jarum 25G (1 inch)	Jarum 25G (1 inch)	Ujung tumpul 15G/ 16 G (2 inch)
Kelinci	Jarum 25G (1 inch)	Jarum 21G (¹ / ₄ inch)	Jarum 25G (1 inch)	Jarum 25G (1 inch)	Kateter karet No. 9

Pemberian tanda pada hewan coba

Hewan coba perlu diberikan tanda untuk dapat dibedakan dengan hewan yang lainnya. Penandaan dapat menggunakan larutan 10% pikrat atau tinta cina atau penanda warna lainnya. Tanda dapat diberikan berupa titik atau garis pada punggung atau ekor.

IV. Penetapan Toksisitas Akut

Alat dan Bahan

Alat :

1. Semprit disposibel 1 ml untuk tiap meja
2. Kapas secukupnya.

Bahan:

1. Larutan Prokain dalam 4 tingkat dosis
2. Larutan lidokain dalam 4 tingkat dosis
3. Hewan coba : mencit 16 ekor untuk tiap rombongan mahasiswa.



Dosis dan Jumlah Hewan

Tujuan uji LD₅₀ adalah menetapkan dosis yang akan membunuh 50% hewan dan menentukan “*slope*” (kemiringan) kurva dosis Vs Respons. Oleh karena itu, selain penentuan dosis yang membunuh kira-kira separuh dari hewan coba, dosis yang membunuh lebih dari separuh (lebih disukai yang kurang dari 90%) dan dosis ketiga yang membunuh kurang dari separuh (lebih disukai yang lebih dari 10%) perlu ditentukan. Empat atau lebih dosis sering digunakan dengan harapan paling sedikit tiga diantaranya akan jatuh pada deretan yang tepat.

Untuk menentukan dosis letal suatu obat kita dapat mencari:

1. Dosis terkecil yang membunuh hewan coba –MLD
2. Dosis yang membunuh 100 % dari sekelompok hewan coba -LD 100
3. Dosis yang membunuh 1% dari sekelompok hewan coba.

MDL, LD100 dan LD1 ternyata mempunyai variasi yang besar, sebab itu tidak dapat digunakan sebagai pegangan untuk menentukan toksisitas akut. LD₅₀ yaitu dosis yang dapat menyebabkan kematian pada 50% hewan coba adalah angka yang mempunyai variasi relative rendah. Karena itu LD₅₀ sebagai ukuran toksisitas akut paling tepat.

Yang kita lakukan disini adalah penetapan LD₅₀ obat-obat anestesi lokal. Penetapan LD₅₀ ini dilakukan menurut metode Thompson-weil dimana *confidence level* / interval kepercayaan adalah 95%.

Untuk setiap meja disediakan 16 mencit dengan berat kurang lebih 20 gram. Enam belas mencit tersebut dibagi menjadi 4 kelompok (@ kelompok 4 mencit). Setiap kelompok mendapat 1 dosis tertentu. Dosis yang diberikan merupakan suatu kelipatan biometric. Mencit ditimbang untuk perhitungan dosis individual setiap mencit. Obat disuntikan sub kutan diantara ke 2 scapula dengan dosis seperti pada tabel 1. Setelah 2 jam ke 4 kelompok diobservasi, apakah ada kematian dari mencit percobaan tersebut? Kematian pada kelompok 1,2,3,4 dicatat sebagai nilai r-values. Dari nilai r values dapat dicari nilai f dan delta f (tabel 2).



Untuk menghitung LD₅₀, digunakan rumus dibawah ini:

$$\text{Log LD}_{50} = \log D + d (f+1) \quad ; \quad 2 \log m = 2d.df$$

Hasil akhir terdapat Range yaitu:

$$\text{Log LD}_{50} \pm 2 \log m$$

D = dosis terkecil yang digunakan

D = logaritma kelipatan

K = jumlah kelompok mencit-1. Dalam percobaan ini (4 - 1) = 3

F = dicari dari tabel 3. Untuk K=3

df= cari dari tabel 3, untuk K=3

Setiap kelompok terdiri dari 4 ekor mencit dan setiap meja mendapat 4 kelompok.

Tabel. 2 Dosis obat setiap perlakuan yang diberikan

Prokain		Lidokain	
Kelompok	Dosis mg/KgBB	Kelompok	Dosis mg/KgBB
I	400	I	200
II	600	II	300
II	900	II	450
IV	1350	IV	675

Contoh perhitungan LD₅₀ (Cara Weil) :

Contoh soal :

Hitunglah LD₅₀ dari data dibawah ini :

Prokain	
Kelompok	Dosis mg/KgBB
I	400
II	600
II	900
IV	1350

Setiap kelompok terdiri dari 4 mencit

Jawab :

1. Cara Weil → lihat tabel 3 Hubungan antara kematian masing-masing kelompok dengan f (df), dimana n = 4 dan K = 3.
2. Jumlah hewan 4/ kelompok



$$\text{Log } m = \log D + d (f + 1)$$

$$m = \text{LD}_{50}$$

D = dosis terkecil yang diberikan

d = log kelipatan dosis

f = factor (tabel weil)

Bila saudara menggunakan prokain, ternyata setelah diobservasi 2 jam, kelompok I,II,II,IV yang mati memcitra: 0,0,2,4. Maka r values 0,0,2,4.

Perhitungan LD50 adalah :

$$\text{Log LD}_{50} = \log D + d (f+1)$$

$$\mathbf{D = 400 \text{ mg/KgBB}}$$

d= log kelipatan dosis, dalam contoh ini **1,5**

untuk r values = 0,0,2,4, pada tabel 2 diperoleh f = 1, df = 0,28868; jadi ;

$$\text{Log LD}_{50} = \log 400 + \log 1,5 (1+1)$$

$$\text{Log LD}_{50} = 2,602 + (\log 1,5 + \log 1,5)$$

$$\text{Log LD}_{50} = 2,602 + (0,1761 + 0,1761)$$

$$\text{Log LD}_{50} = 2,602 + 0,352$$

$$= 2,954$$

$$\text{AntiLog LD}_{50} = 899,4976 \text{ mg/kgBB}$$

Untuk mengetahui range LD₅₀ dapat digunakan rumus sebagai berikut :

$$= \text{Log LD}_{50} \pm 2 \cdot d \cdot df$$

$$= 2,954 \pm 2 (\log 1,5) (0,28868)$$

$$= 2,954 \pm 0,1016$$

$$= (2,8524 - 3,0556)$$

LD₅₀ = 899,4976 mg/kgBB lalu buat Anti log 2,8524 dan 3,0556, maka ditemukan, LD₅₀ antara (711,869 – 1136,58) mg/kg BB.

Tabel 3. Hubungan antara kematian masing-masing kelompok dengan f (df), dimana n = 4 dan K = 3



r values	f	delta f	r values	f	df
0,0,2,4	1,00000	0,28868	0,1,3,3	0,66667	0,52116
0,0,3,4	0,75000	0,25000	0,1,4,3	0,33333	0,35136
0,0,4,4	0,50000	0,00000	0,2,2,3	0,66667	0,58794
0,1,1,4	1,00000	0,35355	0,2,3,3	0,33333	0,52116
0,1,2,4	0,75000	0,38188	0,2,4,3	0,00000	0,38490
0,1,3,4	0,50000	0,35355	0,3,3,3	0,00000	0,47140
0,1,4,4	0,25000	0,25000	1,0,3,3	1,00000	0,70711
0,2,2,4	0,50000	0,40825	1,0,4,3	0,50000	0,35355
0,2,3,4	0,25000	0,38188	1,1,2,3	1,00000	0,91287
0,2,4,4	0,00000	0,28868	1,1,3,3	0,50000	0,79057
0,3,3,4	0,00000	0,35355	1,1,4,3	0,00000	0,70711
1,0,2,4	1,00000	0,38490	1,2,2,3	0,50000	0,88976
1,0,3,4	0,66667	0,35136	1,2,3,3	0,00000	0,91287
1,0,4,4	0,33333	0,22222	2,0,3,3	1,00000	1,41421
1,1,1,4	1,00000	0,47140	2,0,4,3	0,00000	1,15470
1,1,2,4	0,66667	0,52116	2,1,2,3	1,00000	1,82574
1,1,3,4	0,33333	0,52116	2,1,3,3	0,00000	1,82574
1,1,4,4	0,00000	0,47140	2,2,2,3	0,00000	2,00000
1,2,2,4	0,33333	0,58794	0,0,4,2	1,00000	0,57735
1,2,3,4	0,00000	0,60858	0,1,3,2	1,00000	0,91287
2,0,2,4	1,00000	0,57735	0,1,4,2	0,50000	0,57735
2,0,3,4	0,50000	0,57735	0,2,2,2	1,00000	1,00000
2,0,4,4	0,00000	0,57735	0,2,3,2	0,50000	0,81650
2,1,1,4	1,00000	0,70711	0,2,4,2	0,00000	0,57735
2,1,2,4	0,50000	0,81650	0,3,3,2	0,00000	0,70711
2,1,3,4	0,00000	0,91287	1,0,4,2	1,00000	1,15470
2,2,2,4	0,00000	1,00000	1,1,3,2	1,00000	1,82574
3,0,2,4	1,00000	1,15470	1,1,4,2	0,00000	1,41421
3,0,3,4	0,00000	1,42421	1,2,2,2	1,00000	2,00000
3,1,1,4	1,00000	1,41421	1,2,3,2	0,00000	1,82574
3,1,2,4	0,00000	1,82574	0,2,3,1	1,00000	1,82574
0,0,3,3	1,00000	0,47140	0,2,4,1	0,00000	1,15470
0,0,4,3	0,66667	0,22222	0,3,3,1	0,00000	1,41421
0,1,2,3	1,00000	0,60858	0,1,4,1	1,00000	1,41421

Dikutip dari: Biometric, 1952.



V. Penentuan perbandingan kekuatan obat anestesi umum

Tabel 4. Perbandingan Luas Permukaan Tubuh Hewan Percobaan untuk Konversi Dosis
(Laurence dan Bacharah, 1964)

	20 g mencit	200 g tikus	400 g marmot	1,5 kg Kelinci	2,0 kg Kucing	4,0 kg Kera	12,0 kg Anjing	70,0 kg Manusia
20 g mencit	1,0	7,0	12,25	27,8	29,7	64,1	124,2	387,9
200 g tikus	0,14	1,0	1,74	3,9	4,2	9,2	17,8	56,0
400 g marmot	0,08	0,57	1,0	2,25	2,4	5,2	10,2	31,5
1,5 kg kelinci	0,04	0,25	0,44	1,0	1,08	2,4	4,5	14,2
2,0 kg kucing	0,03	0,23	0,41	0,92	1,0	2,2	4,0	13,0
4,0 kg kera	0,016	0,11	0,19	0,42	0,45	1,0	1,9	6,1
12,0 kg anjing	0,008	0,06	0,1	0,22	0,24	0,52	1,0	3,1
70,0 kg manusia	0,0026	0,018	0,031	0,07	0,076	0,16	0,32	1,0

Perhitungan dosis dengan menggunakan konversi dosis :

a. Dosis pemberian pada tikus 1,6 mL/100g.BB atau 3,2 mL/200g.BB.

b. Faktor konversi dari tikus ke kucing 4,2.

Maka dosis pemberian ke kucing adalah $1,6 \times 4,2 = 6,72$ mL/kg BB **atau** $3,2 \times 4,2 = 13,44$ mL/2 kg BB.

c. Jika berat badan tikus percobaan 220 g, maka dosis pemberian $1,6$ mL/100g \times 220 gram = 3,52 mL.



Tabel 5. Volume maksimum larutan/ padatan yang dapat diberikan pada hewan

Hewan	Volume maksimum (mL) sesuai jalur pemberian				
	IV	IM	IP	SC	Oral
Mencit (20-30g)	0,5	0,05	1,0	0,5 – 1,0	1,0
Tikus (100 g)	1,0	0,1	2 – 5,0	0,5 – 5,0	5,0
Kelinci (2,5 kg)	5 – 10,0	0,5	10 – 20,0	5 – 10,0	20,0

Tabel 6. Pengamatan Umum yang diamati dalam percobaan ini

Organ/ Organ	Sistem	Pengamatan Umum
Sistem Kardiovaskular		Frekuensi dan karakter nadi, ritme, edema, asites
Kulit		Warna, penampakan, bau dan rambut
Otot		Ukuran, kelelahan, penurunan aktivitas, lelah

Perhitungan Obat Lidokain dan Prokain yang diberikan ke Hewan Coba (mencit 20 gram)

Perhitungan Dosis Prokain :

Berat badan Mencit : 20 gram = 0,02 kg

Kelompok Perlakuan I :

Dosis Mencit (20 gram) : $\frac{400 \text{ mg}}{\text{kg}} \times 0,02 \text{ kg} = 8 \text{ mg}$

Kelompok Perlakuan II :

Dosis Mencit (20 gram) : $\frac{600 \text{ mg}}{\text{kg}} \times 0,02 \text{ kg} = 12 \text{ mg}$

Kelompok Perlakuan III :

Dosis Mencit (20 gram) : $\frac{900 \text{ mg}}{\text{kg}} \times 0,02 \text{ kg} = 18 \text{ mg}$



Kelompok Perlakuan IV :

$$\text{Dosis Mencit (20 gram)} : \frac{1350 \text{ mg}}{\text{kg}} \times 0,02 \text{ kg} = 27 \text{ mg}$$

Dosis Pemberian jika Sediaan Injeksi Prokain yang tersedia : 20 mg/mL

$$\text{Kelompok Perlakuan I} : \frac{8 \text{ mg}}{20 \text{ mg}} \times 1 \text{ mL} = 0,4 \text{ mL}$$

$$\text{Kelompok Perlakuan II} : \frac{12}{20} \times 1 \text{ mL} = 0,6 \text{ mL}$$

$$\text{Kelompok Perlakuan III} : \frac{18}{20} \times 1 \text{ mL} = 0,9 \text{ mL}$$

$$\text{Kelompok Perlakuan IV} : \frac{27}{20} \times 1 \text{ mL} = 1,35 \text{ mL}$$

Perhitungan Dosis Lidokain :

$$\text{Berat badan Mencit} : 20 \text{ gram} = 0,02 \text{ kg}$$

Kelompok Perlakuan I :

$$\text{Dosis Mencit (20 gram)} : \frac{200 \text{ mg}}{\text{kg}} \times 0,02 \text{ kg} = 4 \text{ mg}$$

Kelompok Perlakuan II :

$$\text{Dosis Mencit (20 gram)} : \frac{300 \text{ mg}}{\text{kg}} \times 0,02 \text{ kg} = 6 \text{ mg}$$

Kelompok Perlakuan III :

$$\text{Dosis Mencit (20 gram)} : \frac{450 \text{ mg}}{\text{kg}} \times 0,02 \text{ kg} = 9 \text{ mg}$$

Kelompok Perlakuan IV :

$$\text{Dosis Mencit (20 gram)} : \frac{675 \text{ mg}}{\text{kg}} \times 0,02 \text{ kg} = 13,5 \text{ mg}$$



Dosis Pemberian jika Sediaan Injeksi Lidokain yang tersedia : 2 % = 2 gram/100 mL = 2000 mg/100 mL, maka per tiap mL mengandung 20 mg.

Kelompok Perlakuan I : $\frac{4 \text{ mg}}{20 \text{ mg}} \times 1 \text{ mL} = 0,2 \text{ mL}$

Kelompok Perlakuan II : $\frac{6 \text{ mg}}{20 \text{ mg}} \times 1 \text{ mL} = 0,3 \text{ mL}$

Kelompok Perlakuan III : $\frac{9 \text{ mg}}{20 \text{ mg}} \times 1 \text{ mL} = 0,45 \text{ mL}$

Kelompok Perlakuan IV : $\frac{13,5 \text{ mg}}{20 \text{ mg}} \times 1 \text{ mL} = 0,675 \text{ mL}$

VI. Link Youtube

1. [RUTE PEMBERIAN OBAT PADA MENCIT | FARMAKOLOGI - STFI Bandung - YouTube](#)
2. [Uji Toksisitas Akut - YouTube](#) (Tonton dari menit awal hingga menit 16 detik 15)
3. [Praktikum Hubungan Dosis Efek - YouTube](#)

VII. Daftar Pustaka

1. Ridwan, E. Etika Pemanfaatan Hewan Percobaan dalam Penelitian Kesehatan. J Indon Med Assoc, Vol.63, Nomor 3. 2013.
2. Heiserman, D.L. Factor Which Influence Drug Dosage Effect. USA : Sweet Haven Publishing Services. 2011.
3. Bertram G. Katzung et all. Basic and clinical pharmacology. 13th ed. Mc Graw Hill education. 2015.p:37-51
4. Neal, Michael J. At Glance Farmakologi Medis.Edisi 5. Jakarta : Erlangga. 2006
5. Mutshler, Ernst. Dinamika Obat. Bandung : ITB, Edisi 5
6. Radji, Maksum., Harmita. Buku Ajar Analisis Hayati. Buku Kedokteran EGC. Edisi 3. 2008



1. Lembar Kerja Mahasiswa (Hasil Pengamatan Pemberian Lidokain)

- a. Perhitungan Dosis Hewan Coba
- b. Perhitungan Jumlah Sediaan Obat yang diberikan pada hewan coba
- c. Kondisi hewan coba di setiap perlakuan yang diberikan

2. Lembar Kerja Mahasiswa (Hasil Pengamatan Pemberian Prokain)

- a. Perhitungan Dosis Hewan Coba
- b. Perhitungan Jumlah Sediaan Obat yang diberikan pada hewan coba
- c. Kondisi hewan coba di setiap perlakuan yang diberikan

Laporan Resmi /kelompok (Hard Copi & Soft Copi dikumpulkan 2 hari sebelum Praktikum II):

- I. Tujuan Praktikum
- II. Dasar Teori
- III. Alat & Bahan
- IV. Cara Kerja
- V. Hasil Praktikum (Percobaan)

Lidokain dengan dosis 200 mg/kgBB

Hewan Coba	Pengamatan Keadaan Mencit (setelah penyuntikan) [menit]					
	1'	2'	3'dst	60'	120'
Mencit 1						
Mencit 2						
Mencit 3						
Mencit 4						

- VI. Pembahasan
- VII. Kesimpulan
- VIII. Lampiran Data saat pelaksanaan praktikum



PRAKTIKUM V

PEMANFAATAN TOGA (TAMAN OBAT KELUARGA)

dr. Hertina Silaban, M.Si

I. Tujuan Praktikum

Setelah pelaksanaan praktikum mahasiswa harus dapat :

1. Membuat dan menjelaskan teknik pembuatan simplisia tanaman obat
2. Menjelaskan faktor-faktor yang mempengaruhi kualitas simplisia
3. Menyebutkan dan menjelaskan beberapa macam simplisia tanaman obat dan khasiatnya
4. Memahami dan mampu membuat ramuan sediaan infusa

II. Dasar Teori dan Prosedur Kerja

TEKNIK PEMBUATAN SIMPLISIA TANAMAN OBAT

Simplisia adalah bahan alami yang dipergunakan obat yang belum mengalami pengolahan apapun, yang masih berada dalam wujud aslinya atau belum mengalami perubahan bentuk. Departemen Kesehatan RI membuat batasan tentang simplisia ialah bahan alami yang digunakan untuk obat dan belum mengalami perubahan proses apapun, dan kecuali dinyatakan lain umumnya berupa bahan yang telah dikeringkan . Simplisia dapat dibagi tiga yaitu simplisia nabati, simplisia hewani, dan simplisia mineral.

a. Simplisia nabati

Simplisia nabati ialah simplisia yang dapat berupa tanaman utuh, bagian tanaman, eksudat tanaman, atau gabungan antara ketiganya. Misalnya *Datura Folium* dan *Piperis nigri Fructus*. Eksudat tanaman adalah isi sel yang secara spontan keluar dari tanaman atau dengan cara tertentu sengaja dikeluarkan dari selnya. Eksudat tanaman dapat berupa zat-zat atau bahan-bahan nabati lainnya yang dengan cara tertentu dipisahkan/diisolasi dari tanamannya.

b. Simplisia hewani



Simplisia hewani adalah simplisia berupa hewan utuh atau zat-zat berguna yang dihasilkan oleh hewan dan belum berupa bahan kimia murni. Contoh : minyak ikan (Oleum iccoris asselli) dan madu (Mel depuratum).

c. Simplisia pelikan atau mineral

Simplisia pelikan atau mineral adalah simplisia berupa bahan pelikan atau mineral yang belum diolah atau telah diolah dengan cara sederhana dan belum berupa bahan kimia murni. Contoh: serbuk seng dan serbuk tembaga. Contoh tata nama simplisia:

Nama tanaman	Nama bagian tanaman
Piperis albi	Fructus

Tabel 1. Nama latin yang digunakan dalam tata nama simplisia

Nama Latin	Bagian Tanaman
Radix	Akar
Rhizome	Rimpang
Bulbul	Umbi lapis
Tubera	Ubi
Flos	Bunga
Fructus	Buah
Semen	Biji
Lignum	Kayu
Cortex	Kulit kayu
Caulis	Batang
Folia	Daun
Herba	Seluruh tanaman
Amyllum	Pati
Thallus	Bagian dari tanaman rendah

Teknik pembuatan simplisia sangat menentukan kualitas simplisia yang akan diperoleh. Oleh karena itu dibutuhkan kemurnian simplisia yang tinggi sehingga didapatkan khasiat dari simplisia tersebut. Namun tidak selalu mungkin untuk memperoleh simplisia yang sepenuhnya murni. Suatu simplisia tidak boleh mengandung bahan asing yang tidak berbahaya dan berbahaya seperti kontaminan dari serangga, fragmen hewan atau kotoran hewan sehingga dapat menyebabkan perubahan warna dan bau, serta tidak boleh mengandung lendir dan cendawan atau menunjukkan tanda-tanda pengotoran lain.



Alat dan bahan :

1. Timbangan
2. Talenan dan pisau
3. Baskom dan nampah
4. Oven
5. Toples dan etiket (label kertas tom & jerry)
6. Bahan-bahan yang digunakan dalam percobaan ini : tanaman herbal brotowali dan sambiloto

Proses pembuatan simplisia

Dasar pembuatan simplisia meliputi beberapa tahapan sebagai berikut:

1. Pengumpulan bahan baku

Tahapan pengumpulan bahan baku sangat menentukan kualitas bahan baku. Faktor yang paling berperan dalam tahapan ini adalah masa panen. Berdasarkan garis besar pedoman panen, pengambilan bahan baku tanaman dilakukan sebagai berikut :

a. Biji

Pengambilan biji dapat dilakukan pada saat mulai mengeringnya buah atau sebelum semuanya pecah.

b. Buah

Pengambilan buah tergantung tujuan dan pemanfaatan kandungan aktifnya. Panen buah bisa dilakukan saat menjelang masak (misalnya *Piper nigrum*), setelah benar-benar masak (misalnya adas), atau dengan cara melihat perubahan warna atau bentuk buah yang bersangkutan (misalnya jeruk, asam, dan pepaya).

c. Bunga

Pemanenan bunga tergantung dari tujuan pemanfaatan kandungan aktifnya. Panen dapat dilakukan pada saat menjelang penyerbukan, saat bunga masih kuncup (seperti pada *Jasminum sambac*, melati), atau saat bunga sudah mulai mekar (misalnya *Rosa sinensis*, mawar).



d. Daun atau herba

Panen daun atau herba dilakukan pada saat proses fotosintesis berlangsung maksimal, yaitu ditandai dengan saat tanaman mulai berbunga atau buah mulai masak. Untuk pengambilan pucuk daun, dianjurkan dipungut pada saat warna pucuk daun berubah menjadi daun tua.

e. Kulit batang

Pemanenan kulit batang hanya dilakukan pada tanaman yang sudah cukup umur. Saat panen yang paling baik adalah awal musim kemarau.

f. Umbi lapis

Panen umbi dilakukan pada saat akhir pertumbuhan.

g. Rimpang

Panen rimpang dilakukan pada saat awal musim kemarau.

h. Akar

Panen akar dilakukan pada saat proses pertumbuhan berhenti atau tanaman sudah cukup umur.

2. Sortasi basah

Sortasi basah ialah pemilihan hasil panen ketika tanaman masih segar. Sortasi dilakukan terhadap: tanah dan kerikil, rumput-rumputan, bahan tanaman lain atau bagian lain dari tanaman yang tidak digunakan, dan 1 bagian tanaman yang rusak (dimakan ulat dan sebagainya).

3. Pencucian

Pencucian simplisia dilakukan untuk membersihkan kotoran yang melekat, terutama bahan-bahan yang berasal dari dalam tanah dan yang tercemar pestisida. Dari hasil penelitian yang dilakukan oleh Frazier (1978) dilaporkan bahwa untuk pencucian sayuran yang dilakukan sebanyak satu kali akan menurunkan jumlah mikroba sebanyak 25%. Namun, pencucian yang dilakukan sebanyak tiga kali hanya akan menurunkan mikroba sebesar 58%. Beberapa bakteri pencemar air yang penting diketahui antara lain *Pseudomonas*, *Proteus*, *Micrococcus*, *Streptococcus*, *Bacillus*, *Enterobacter*, dan



Escherichia. Sebelum pencucian kadang-kadang perlu dilakukan proses pengupasan kulit luar, terutama untuk simplisia yang berasal dari kulit batang, kayu, buah, biji, rimpang, dan bulbus.

Pencucian bisa dilakukan dengan menggunakan air yang berasal dan beberapa sumber sebagai berikut:

a. Mata air

Pencucian dengan menggunakan air yang berasal dari mata air harus memperhatikan kemungkinan pencemaran oleh mikroba dan pestisida.

b. Sumur

Pencucian menggunakan air sumur perlu memperhatikan pencemar yang mungkin timbul akibat mikroba dan air limbah buangan rumah tangga.

c. PAM

d. Pencucian menggunakan fasilitas air PAM (ledeng) sering tercemar oleh kapur khlor.

4. Pengubahan bentuk

Pada dasarnya tujuan pengubahan bentuk simplisia adalah untuk memperluas permukaan bahan baku. Semakin luas permukaan maka proses pengeringan baku akan semakin cepat. Proses pengubahan bentuk ini meliputi beberapa perlakuan berikut :

- Perajangan : untuk rimpang, daun, dan herba
- Pengupasan : untuk buah, kayu, kulit kayu, dan biji-bijian yang ukurannya besar
- Pemipilan : untuk jagung, yaitu biji dipisahkan dari bonggolnya
- Pemotongan : untuk akar, batang, kayu, kulit kayu, dan ranting
- Penyerutan : untuk kayu

5. Pengeringan

Tujuan utama proses pengeringan simplisia ialah :

- a. Menurunkan kadar air sehingga bahan tersebut tidak mudah ditumbuhi kapang dan bakteri.



- b. Menghilangkan aktivitas enzim yang bisa menguraikan lebih lanjut kandungan zat aktif.
- c. Memudahkan dalam hal pengelolaan proses selanjutnya (ringkas, mudah disimpan, tahan lama).

Faktor yang mempengaruhi proses pengeringan simplisia :

- a. Waktu pengeringan : semakin lama dikeringkan akan semakin kering bahan tersebut.
- b. Suhu pengeringan : semakin tinggi suhunya semakin cepat kering, tetapi harus dipertimbangkan daya tahan kandungan zat aktif di dalam sel yang kebanyakan tidak tahan panas.
- c. Kelembaban udara di sekitarnya dan kelembapan bahan atau kandungan air bahan.
- d. Ketebalan bahan yang dikeringkan
- e. Sirkulasi udara
- f. Luas permukaan bahan : semakin luas permukaan bahan semakin mudah kering

Cara pengeringan bahan-bahan tertentu dijelaskan sebagai berikut :

- a. Untuk tanaman rendah, misalnya lumut, jamur, thallus, agar-agar, dan rerumputan laut dikeringkan dengan cara dijemur di bawah sinar matahari. Setelah kering, disimpan dalam kantong kedap udara.
- b. Untuk bahan berupa akar, pengeringan dilakukan dengan cara dirajang atau dipotong-potong pendek, kemudian dijemur langsung di bawah sinar matahari. Oleh karena akar termasuk bahan keras maka sebaiknya dijemur di bawah matahari langsung atau tanpa pelindung.
- c. Untuk bahan berupa buah seperti jeruk bisa dibelah terlebih dahulu, baru dijemur. Dapat pula buah diperam (misalnya asam), baru dijemur. Sementara untuk buah pala (*Myristica fragrans*) atau cabai merah (*Capsicum annum*) bisa langsung dijemur atau dioven. Syarat pengeringan menggunakan oven ialah suhu yang digunakan tidak boleh lebih dari 60° C.



- d. Untuk bahan berupa bunga hanya diangin-anginkan di tempat yang teduh atau jika menggunakan oven maka suhu diatur rendah sekitar 25-35° C.
 - e. Untuk bahan berupa kulit batang umumnya dibelah terlebih dahulu, diserut, atau dipecah, kemudian langsung dijemur di bawah matahari langsung.
 - f. Untuk bahan berupa rimpang harus dirajang terlebih dahulu untuk memperluas permukaan, kemudian dijemur di bawah matahari tidak langsung (ditutup kain hitam). Tujuannya untuk menghindari penguapan yang terlalu cepat yang dapat berakibat menurunkan mutu minyak atsiri di dalam bahan. Penjemuran tidak langsung bertujuan untuk menghindari kontak langsung dengan pancaran gelombang ultra violet.
 - g. Bahan-bahan eksudat seperti getah (opium dan sebagainya), daging daun lidah buaya, dan biji jarak (*Ricinur communis*) yang akan diambil minyak lemaknya tidak perlu dilakukan proses pengeringan.
 - h. Untuk bahan berupa daun atau bunga yang akan diambil minyak atsirinya maka cara pengeringan yang dianjurkan adalah menghindari penguapan terlalu cepat dan proses oksidasi udara
6. Sortasi kering
- Sortasi kering adalah pemilihan bahan setelah mengalami proses pengeringan. Pemilihan dilakukan terhadap bahan-bahan yang terlalu gosong, bahan yang rusak akibat terlindas roda kendaraan (misalnya dikeringkan di tepi jalan raya), atau dibersihkan dari kotoran hewan.
7. Pengepakan dan penyimpanan
- Setelah tahap pengeringan dan sortasi kering selesai maka simplisia perlu ditempatkan dalam suatu wadah tersendiri agar tidak saling bercampur antara simplisia satu dengan lainnya. Selanjutnya, wadah-wadah yang berisi simplisia disimpan dalam rak pada gudang penyimpanan.

Adapun faktor-faktor yang mempengaruhi pengepakan dan penyimpanan simplisia ialah:

- a. Cahaya



- b. Oksigen atau sirkulasi udara
- c. Reaksi kimia yang terjadi antara kandungan aktif tanaman dengan wadah
- d. Penyerapan air
- e. Kemungkinan terjadinya proses dehidrasi
- f. Pengotoran dan atau pencemaran, baik yang diakibatkan oleh serangga, kapang, bulu-bulu tikus atau binatang lain

Sedangkan persyaratan wadah yang akan digunakan sebagai pembungkus simplisia harus memenuhi syarat sebagai berikut :

- a. Harus *inert*, artinya tidak mudah bereaksi dengan bahan lain
- b. Tidak beracun bagi bahan simplisia dan bagi manusia yang menanganinya
- c. Mampu melindungi bahan simplisia dari cemaran mikroba, kotoran, dan serangga
- d. Mampu melindungi bahan simplisia dari penguapan kandungan aktif
- e. Mampu melindungi bahan simplisia dari pengaruh cahaya, oksigen, dan uap air

Pada gudang-gudang industri jamu, wadah simplisia yang umum dipakai ialah karung goni, plastik, peti kayu, karton, kaleng dan aluminium. Untuk bahan cair digunakan botol kaca atau guci porselen. Sementara untuk bahan-bahan beraroma digunakan peti kayu yang dilapisi timah atau kertas timah.

Beberapa hal yang harus diperhatikan dalam penyimpanan simplisia kering ialah:

- 1) Suhu penyimpanan simplisia yang terbaik tergantung dari sifat simplisia:
 - Disimpan pada suhu kamar, yaitu pada suhu antara 15°- 30 °C
 - Disimpan di tempat sejuk, yaitu pada suhu antara 5°- 15°C
 - Disimpan di tempat dingin, yaitu pada suhu antara 0° - 8 °C
- 2) Kelembaban diatur serendah mungkin
- 3) Penyimpanan dilakukan di suatu ruang atau gudang yang terpisah dan kegiatan *prosesing* lain.
- 4) Situasi gudang atau ruang penyimpan harus bersih, baik di dalam ruang penyimpan maupun lingkungannya.



- 5) Sirkulasi udara harus lancar, tetapi tidak boleh terlalu terbuka. Harus dicegah masuknya angin langsung yang terlalu kencang, cahaya atau sinar matahari langsung yang berlebihan, dan serangga atau hewan pengganggu yang lain.
- 6) Prinsip penyimpanan dianjurkan menggunakan sistem *first in- first out* (yang masuk awal harus dikeluarkan lebih dahulu dibandingkan dengan yang masuk belakangan).
- 7) Membuat label wadah seperti berikut:
Nama simplisia :
Asal bahan :
Tanggal pembuatan :
Keterangan lain :
- 8) Penyimpanan simplisia seyogyanya tidak terlalu lama. Dalam jangka waktu tertentu harus dilakukan pengecekan dan pengujian mutu.
- 9) Untuk simplisia yang rusak atau tercemar harus dikeluarkan dan dimusnahkan. Sementara simplisia yang beracun (mengandung bahan aktif keras) harus disimpan terpisah, dikunci, dan diberi label (tanda) berbeda.

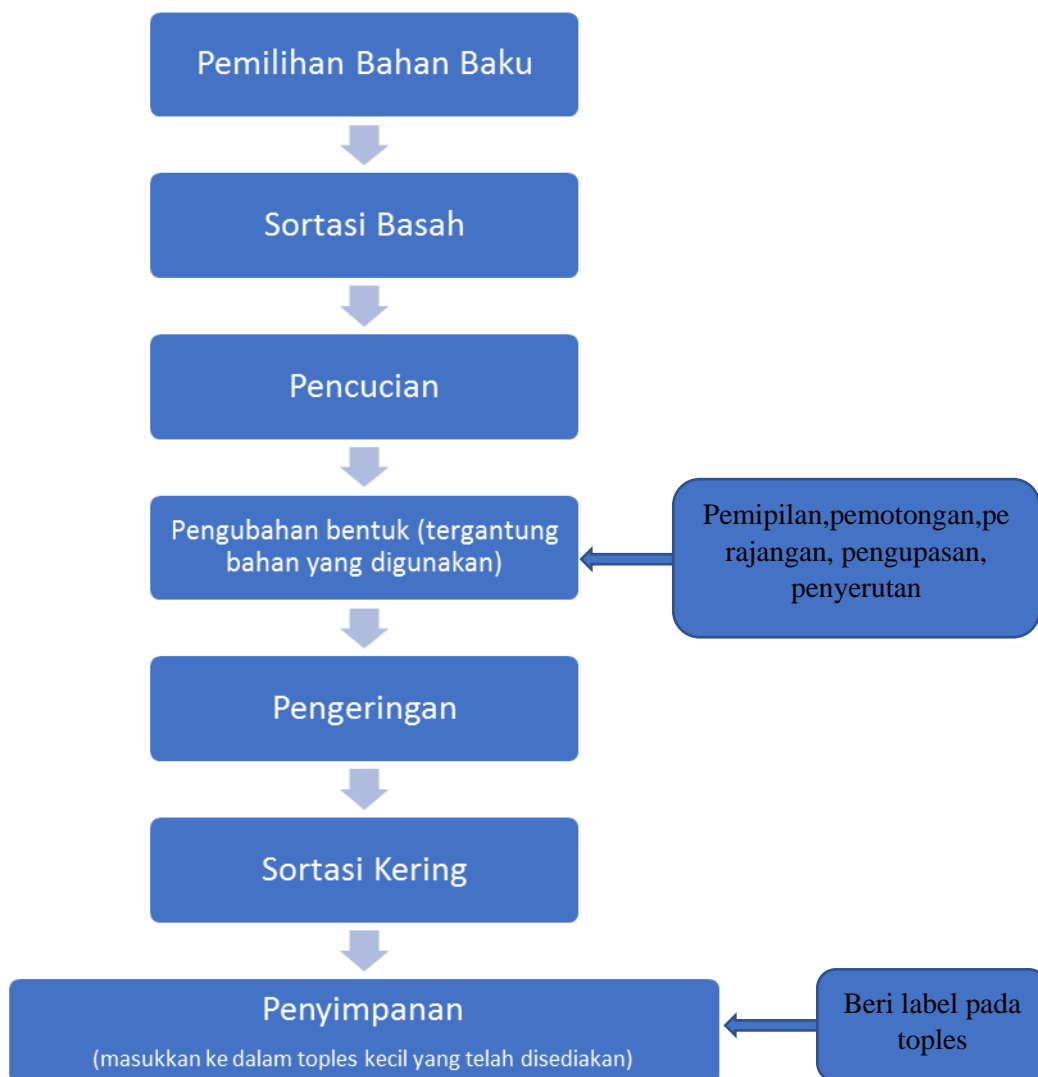
Beberapa catatan penting tentang penyimpanan simplisia ialah :

1. Jenis-jenis simplisia yang tahan disimpan ialah: kulit, kayu, akar, serta bahan-bahan yang mengandung damar, resin, dan sejenisnya. Hal ini dikarenakan bahan-bahan tersebut kurang menyerap air.
2. Simplisia yang mudah menyerap air ialah :daun, herba kering, bahan yang banyak bulu-bulunya serta tipis, dan umbi-umbian yang banyak mengandung amilum. Bahan-bahan ini mampu menyerap air hingga 10-15% dari bobot bahan.
3. Pengaruh kadar air terhadap glikosida dapat mengakibatkan penguraian dari glikosida yang bersangkutan jika kadar airnya mencapai lebih dari 8%.
4. Kadar air simplisia yang paling layak adalah kurang dari 5%.

Metode Praktikum

1. Bahan : Bagian tanaman yang digunakan untuk obat
2. Metode : Buatlah simplisia tanaman obat dengan cara pengeringan, dengan mengikuti alur berikut ini

Gambar 1. Alur pembuatan simplisia dengan cara pengeringan





Lembar Kerja (Pelaporan) :

A. Identifikasi bahan

- Nama tanaman :
Bagian tanaman yang digunakan :
Nama simplisia :
Fitokimia :
Khasiat :

B. Uraikan tahap pembuatan simplisia dengan mengisi tabel berikut ini!

1. Pemilihan bahan baku

- a) Bahan baku tanaman :
b) Waktu pengambilan bahan baku :
c) Karakteristik bahan baku
○ Warna :
○ Bentuk :
○ Bau :
○ Rasa :
d) Penampakan irisan melintang (untuk rimpang) :

2. Sortasi basah

Jenis benda asing :

3. Pencucian :

4. Berat basah bahan baku :

5. Cara pengubahan bentuk bahan baku :

6. Pengeringan :

- a. Cara pengeringan :
b. Lama pengeringan :
c. Berat kering bahan baku :
d. Kadar air :



7. Pemeriksaan organoleptik

- Warna :
- Bau :
- Rasa :

8. Penyimpanan

- Wadah penyimpanan :
- Suhu tempat penyimpanan :
- Kelembaban tempat penyimpanan :
- Beri label pada wadah :

PEMBUATAN RAMUAN SEDIAAN OBAT HERBAL INFUSA

Pemanfaatan obat tradisional dikalangan masyarakat Indonesia dalam mengatasi masalah kesehatan semakin meningkat. Hasil riset kesehatan dasar tahun 2010, didapatkan 59,12% masyarakat Indonesia pernah mengkonsumsi jamu atau obat tradisional. Dari persentase tersebut terdapat 50,36% yang menggunakan jahe, temulawak 39,65%, kencur 48,77%, meniran 13,39% dan 11,73% mengkudu. Data ini memperlihatkan bahwa kecenderungan masyarakat dalam memanfaatkan obat tradisional sebagai salah satu pilihan untuk meningkatkan atau memelihara kesehatan mereka. Masyarakat yang sudah merasakan manfaatnya diperoleh hasil sebesar 95,60%. Sementara itu secara global juga kita mengetahui semakin meningkatnya kecenderungan masyarakat untuk memanfaatkan gaya hidup kembali ke alam.

Dalam memperkenalkan pemanfaatan tanaman obat di masyarakat perlu memperhatikan kaidah-kaidah aman, bermanfaat dan dapat dipertanggungjawabkan.

Infusa adalah sediaan cair yang dibuat dengan menyari simplisia nabati dengan air pada suhu 90°C selama 15 menit. Kecuali dinyatakan lain, infusa yang mengandung bukan bahan khasiat keras, dibuat dengan menggunakan 10% simplisia.

Banyaknya air yang dibutuhkan dalam pembuatan infusa adalah :

1. Untuk simplisia segar : sejumlah infusa yang dibuat.
2. Untuk simplisia ½ kering : sejumlah infusa yang dibuat + (1 x berat simplisia).
3. Untuk simplisia kering : sejumlah infusa yang dibuat + (2 x berat simplisia) (Depkes RI, 1997, Farmakope Indonesia Edisi IV).



I. Syarat Bahan

Dalam memilih bahan ramuan tanaman obat, seperti : akar, rimpang, umbi, kulit batang, kayu, daun , bunga,buah atau seluruh tanama (herba) harus memperhatikan :

1. Bahan segar
2. Warna cerah
3. Telah tua/ matang/ masak sempurna
4. Masih dalam keadaan utuh
5. Tidak rusak oleh serangan ulat atau hama dan penyakit tanaman lainnya, tidak bercendawan/berjamur atau akar yang berlumut.
6. Buah segar, tidak keriput, kulit batang tidak retak. Daun, bunga,kulit ,umbi yang tidak berubah warna atau layu.

II. Petunjuk umum

Bahan yang digunakan harus dicuci bersih dengan air yang mengalir dan pembuatan ramuan menggunakan air minum atau air bersih.

III. Peralatan

Peralatan yang digunakan untuk membuat ramuan infusa tanaman obat :

- a. Periuk (kuali) dari tanah liat atau panci dari bahan gelas/kaca, email atau stainless steel.
- b. Pisau atau spatula /pengaduk yang terbuat dari bahan kayu.
- c. saringan dari bahan kain,gelas ukur ,plastik atau nilon dan timbangan

Jangan menggunakan peralatan dari bahan aluminium, timah atau tembaga karena mudah bereaksi dengan tanaman obat yang berakibat dapat meracuni (menjadi toksik) dan mengurangi khasiat tanaman obat tersebut.

IV. Ukuran dan takaran

Gunakan bahan dengan takaran yang tepat.

- 1 gelas : 200 cc
- 1 cangkir : 100 cc
- 1 jari : 1 jari telunjuk (pengguna)
- Secukupnya : sesuai kebutuhan



V. Meramu

Merupakan proses pencampuran bahan-bahan tanaman obat dengan menggunakan tangan dan atau alat pencampur.

Hal yang perlu diperhatikan sebelum membuat ramuan :

- a. Cuci tangan sampai bersih.
- b. Siapkan bahan baku yang telah dipilih.
- c. Menggunakan alat-alat yang bersih.
- d. Ramuan disimpan / diletakkan pada tempat yang bersih.

Cara membuat ramuan rebusan :

- a. Bahan direbus dengan api kecil.
- b. Rebusan diperoleh menjadi separuhnya , misal dari 2 gelas menjadi 1 gelas.

Alat dan Bahan

- a. Bahan yang digunakan :
 - Tanaman obat segar : daun sambiloto, batang brotowali dan daun kumis kucing
 - Daun atau serbuk simplisia
 - aquadest.
- b. Alat-alat yang digunakan :
 - Panci infus, Kompor, timbangan, pisau atau gunting, Kain flannel, corong kaca
 - Beaker glass, Erlenmeyer botol

Cara Kerja :

Pembuatan Sediaan Infusa Daun Sambiloto (120ml)

1. Timbang 12g daun Sambiloto segar, potong-potong 2-3 mm, masukkan ke dalam bejana infuse.
2. Ukur aquadest sebanyak 120 ml masukan ke dalam bejana infuse, panaskan di atas penangas air selama 15 menit (terhitung mulai suhu mencapai suhu 90⁰C), sekali-sekali diaduk supaya minyak atsiri dalam daun Sambiloto terekstraksi sempurna, setelah itu angkat, dinginkan.
3. Infuse dingin disaring dengan kain flannel, filtratnya ditampung pada beaker glass.
4. Jika filtrate belum mencapai 120ml, tambahkan air panas (sejumlah kekurangannya) pada ampas, dinginkan, saring, peras. Filtrate yang diperoleh digabungkan dengan filtrate pertama (prosedur no 3) hingga diperoleh volume infuse 120ml



5. Masukkan infuse kedalam botol 120ml yang sudah di tara dan ditandai, tutup
6. Beri etiket

Prosedur percobaan :

1. Bahan tanaman dibersihkan dan dicuci
2. Keringkan (matahari, oven, atau blower)
3. Pengeringan dengan oven dilakukan dengan temperatur 40-50 °C
4. Pengeringan dilakukan hingga bahan baku mudah dipecahkan atau dipatahkan
5. Bahan baku yang sudah kering ditimbang dan disimpan dalam plastik kedap udara
6. Kemudian disimpan di dalam lemari atau rak pada ruangan yang kering

RAMUAN MEMBANTU MENGATASI KELUHAN KENCING MANIS

Kencing manis adalah kondisi kadar gula darah puasa diatas 126 mg/dL.

Bahan :

- | | |
|----------------------|---------|
| 1. Sambiloto kering | 10 gram |
| 2. Daun kumis kucing | 30 gram |
| 3. Batang brotowali | 1 jari |
| 4. Air 250 mL | 3 gelas |

Cara pembuatan :

1. Cuci bersih semua bahan, kemudian direbus hingga tersisa setengahnya.
2. Lalu disaring

Cara pemakaian :

Ramuan tersebut diminum untuk 2 kali, pagi dan malam

Pengukuran Kadar Gula Darah Sebelum dan Sesudah Minum Infus Ramuan Mengatasi Diabetes

1. Sebelum praktikum dimulai, ukur kadar gula darah subyek yang diperiksa dan dicatat kadar gula darah nya.
2. Subyek disuruh makan
3. Dua jam setelah makan diukur kembali kadar gula darah subyek dan dicatat



I. Hasil Percobaan

Sediaan	Volume	Pemerian	Khasiat
Infusa ramuan herbal untuk mengatasi DM	120 mL	<ul style="list-style-type: none">• Warna :• Rasa :• Bau : Khas Aromatik• Konsistensi :• Kadar gula darah <i>before</i>:• Kadar gula darah <i>after</i> :	Menurunkan kadar gula darah

II. PEMBAHASAN HASIL PERCOBAAN

III. DAFTAR PUSTAKA

1. Gunawan, Didik, Mulyani. 2004. Ilmu Obat Alam (Farmakognasi) Jilid 1. Penebar Swadaya. Jakarta. pp. 140.
2. Hutapea, Johnny Ria. 1994. Inventaris Tanaman Obat Indonesia (III). Litbang Departemen Kesehatan. Jakarta.
3. Kusuma, Fauzi, Zaky. 2005. Tumbuhan Liar Berkhasiat Obat. Agro Media Pustaka. Jakarta. pp. 82
4. Tukiman. 2004. Pemanfaatan Tanaman Obat Keluarga (TOGA) untuk Kesehatan Keluarga. Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Sumatera Utara.
5. Nur Azizah, 2008. Buku Panduan Praktikum Mata Kuliah Produksi Tanaman Obat & Aromatik (pto 4205), Fakultas Pertanian Universitas Brawijaya, Malang
6. Chairunnisa. 2013. Pengaruh Konsentrasi Infusa Daun Sirih (*Piper betle* Linn.) Pada Pencelupan Telur Itik Terhadap Daya Tetas Dan Kematian Embrio. Jawa Barat: Universitas Padjadjaran
7. Formularium Obat herbal Asli Indonesia
8. Yunita, Erma dan Andi Wijaya. 2018. Modul Praktikum Fitokimia. Yogyakarta. Laboratorium Fitokimia Akademi Farmasi Indonesia Yogyakarta



DAFTAR PUSTAKA

1. Whalen K. Lippincott Illustrated Reviews: Pharmacology. R Finkel R, Thomas A. Panavelil TA ed. Sixth Edition. 2015. p: 1-22.
2. Neal MJ. Medical Pharmacology at a Glance. Eighth edition. 2016.p: 6-9.
3. Bertram G. Katzung et all. Basic and clinical pharmacology. 13th ed. Mc Graw Hill education. 2015.p:37-51
4. Setiawati A, Suyatna FD, gayatri A. Pengantar Farmakologi. Dalam: Gunawan GS, Setiabudy R, Nafrialdi, Elysabeth, eds. Farmakologi dan terapi. 6th ed. Jakarta: Balai penerbit FKUI. 2016; hal. 1-11.
5. Trevor AJ et all. Pharmacology examination and board review. Tenth edition. McGraw-Hill company. 2013. ISBN: 978-0-07-178923-3
6. Sani, Roshayati M., M. Noraini., Oiyammaal A/PM. Chelliah, Yusmiza Azmi, Rose Aniza Rusli. Clinical Pharmacokinetics Pharmacy Handbook. Second Edition. Pharmacy Practice & Development Division Ministry of Health Malaysia. 2019
7. Efek samping Terapi Kortikosteroid sistemik jangka panjang pada pasien lupus erimatosus sistemik dan tatalaksana dermatologi; Joice Gunawan Putri, Angel Benny Wisan
8. Syamsudin; Efek samping obat, buku ajar Farmakologi; Salemba Medika
9. Badan POM RI; Pedoman Monitoring Efek Samping Obat (MESO) bagi tenaga kesehatan.
10. Ridwan, E. Etika Pemanfaatan Hewan Percobaan dalam Penelitian Kesehatan. J Indon Med Assoc, Vol.63, Nomor 3. 2013.
11. Heiserman, D.L. Factor Which Influence Drug Dosage Effect. USA : Sweet Haven Publishing Services. 2011.
12. Bertram G. Katzung et all. Basic and clinical pharmacology. 13th ed. Mc Graw Hill education. 2015.p:37-51
13. Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Farmakologi & Terapi. Edisi 6. Jakarta. 2016
14. Mutshler, Ernst. Dinamika Obat. Bandung : ITB, Edisi 5



15. Radji, Maksum., Harmita. Buku Ajar Analisis Hayati. Buku Kedokteran EGC. Edisi 3. 2008
16. Neal, Michael J. At Glance Farmakologi Medis. Edisi 5. Jakarta : Erlangga. 2006
17. Gunawan, Didik, Mulyani. 2004. Ilmu Obat Alam (Farmakognasi) Jilid 1. Penebar Swadaya. Jakarta. pp. 140.
18. Hutapea, Johnny Ria. 1994. Inventaris Tanaman Obat Indonesia (III). Litbang Departemen Kesehatan. Jakarta.
19. Kusuma, Fauzi, Zaky. 2005. Tumbuhan Liar Berkhasiat Obat. Agro Media Pustaka. Jakarta. pp. 82
20. Tukiman. 2004. Pemanfaatan Tanaman Obat Keluarga (TOGA) untuk Kesehatan Keluarga. Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Sumatera Utara.
21. Nur Azizah, 2008. Buku Panduan Praktikum Mata Kuliah Produksi Tanaman Obat & Aromatik (pto 4205), Fakultas Pertanian Universitas Brawijaya, Malang
22. Chairunnisa. 2013. Pengaruh Konsentrasi Infusa Daun Sirih (Piper betle Linn.) Pada Pencelupan Telur Itik Terhadap Daya Tetas Dan Kematian Embrio. Jawa Barat: Universitas Padjadjaran
23. Formularium Obat herbal Asli Indonesia
24. Yunita, Erma dan Andi Wijaya. 2018. Modul Praktikum Fitokimia. Yogyakarta. Laboratorium Fitokimia Akademi Farmasi Indonesia Yogyakarta