

## Efek Hipourikemia Ekstrak Daun Sidaguri (*Sida Rhombifolia* L) Pada Mencit Jantan

### Hipouricemia Effect of the Sidaguri Leaves Extract (*Sida Rhombifolia* L) To Male Mice

Yettrie B. C. Simarmata<sup>1</sup>, Awaluddin Saragih<sup>1\*</sup> dan Saiful Bahri<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departemen Biologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia

<sup>2</sup>Departemen Farmakologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia

#### ABSTRAK

**Latar Belakang:** Tumbuhan sidaguri secara tradisional digunakan sebagai urolithiasis atau untuk mengobati penyakit batu ginjal. Umumnya batu ginjal adalah batu kalsium oksalat, tetapi dapat juga berasal dari suatu campuran asam urat dan kalsium oksalat.

**Tujuan:** Untuk mengetahui karakteristik daun sidaguri dan efek ekstrak etanol daun sidaguri dalam menurunkan asam urat.

**Metodologi:** Pengujian efek ekstrak etanol daun sidaguri (EEDS) terhadap kadar asam urat dalam darah dilakukan secara eksperimental dengan menggunakan alat pengukur kadar asam urat Nesco<sup>®</sup> dan menggunakan *potassium oxonate* sebagai penginduksi asam urat pada mencit. Dosis ekstrak etanol daun sidaguri yang diujikan yaitu 50 mg/kg BB, 100 mg/kg BB, dan 200 mg/kg BB yang diberikan secara oral dan pengamatan selang waktu 60 menit selama 5 jam. Sebagai kontrol positif digunakan allopurinol dosis 10 mg/kg BB dan CMC dosis 1% BB sebagai kontrol negatif. Data hasil pengujian dianalisis dengan metode analisis variansi (ANAVA), kemudian dilanjutkan dengan *Post Hoc Duncan*.

**Hasil:** Hasil analisis menunjukkan bahwa ketiga dosis ekstrak etanol daun sidaguri memberikan efek penurunan kadar asam urat. Pemberian ekstrak etanol daun sidaguri dosis 50 mg/kg BB, 100 mg/kg BB, 200 mg/kg BB memberikan hasil yang tidak berbeda signifikan dengan pemberian allopurinol dosis 10 mg/kg BB ( $p > 0,05$ ) dan memberikan perbedaan yang signifikan dengan suspensi CMC dosis 1%BB ( $p < 0,05$ ).

**Kesimpulan:** Semua ekstrak etanol daun sidaguri dapat menurunkan kadar asam urat dalam darah dengan dosis terbaik 50 mg/kg BB.

**Kata kunci:** daun sidaguri, kadar asam urat, ekstrak etanol daun sidaguri.

#### ABSTRACT

**Background:** Sidaguri plants traditionally used as urolithiasis or for treating kidney stones. Generally, kidney stones are calcium oxalate stones, but can also come from a mixture of uric acid and calcium oxalate.

**Objective:** To know the characteristics of sidaguri's leaves and to determine the effects of sidaguri's leaves to decrease of uric acid.

**Method:** The examination uric acid in blood effect was carried out by using uric acid tester (*Nesco*) used potassium oxonate as uric acid inducer to mice. Three dossages which tested were 50 mg/kg BW, 100 mg/kg BW and 200 mg/kg BW. All drugs and extracts were administered orally and the observation time in 60 minutes during 5 hours. Allopurinol at dossage of 10 mg/kg BW as positive control and carboxy methyl cellulose at dossage 1% bw as negative control. The results were analyzed by Analysis of Variance (ANAVA) followed by *Post Hoc Duncan* method.

**Results:** The result of examination showed that all dossages of sidaguri leaves extract decreased of uric acid in blood. Administration of ethanol extract sidaguri dose 50 mg/kg BW, 100 mg/kg BW, 200 mg/kg BW showed that extract did not give a significant differences with administrarion of

allopurinol dose 10 mg/kg BW ( $p > 0,05$ ) and give a significant differences with administration suspense cmc dose 1% BB ( $p < 0,05$ ).

**Conclusion:** All dose of EEDS suspension (50 mg / kg, 100 mg / kg, and 200 mg / kg body weight) could lower uric acid with the best dose is 50 mg/ kg BW.

**Keywords:** *sidaguri leaf, uric acid level, sidaguri leaf etanol extract.*

## PENDAHULUAN

Asam urat adalah hasil produksi oleh tubuh, sehingga keberadaannya bisa normal dalam darah dan urin, tetapi sisa dari metabolisme protein makanan yang mengandung purin juga menghasilkan asam urat, oleh karena itu kadar asam urat di dalam darah bisa meningkat bila seseorang terlalu banyak mengkonsumsi makanan yang mengandung purin tinggi seperti daging, kerang dan jeroan (Misnadiarly, 2007).

Pada keadaan normal asam urat larut dalam darah dan dikeluarkan dari dalam tubuh melalui urin. Jika produksi asam urat meningkat dan ginjal tidak mampu mengeluarkan asam urat dengan cukup dari dalam tubuh, maka kadar asam urat dalam darah akan meningkat. Ini merupakan kondisi yang disebut hiperurisemia. Hiperurisemia yang lanjut dapat berkembang menjadi gout (Shamley, 2005).

Gout dapat dibagi menjadi dua bagian, yaitu bentuk primer (90 persen) dan sekunder (10 persen). Gout primer adalah kasus gout dimana penyebabnya tidak diketahui atau akibat kelainan proses metabolisme dalam tubuh. Gout sekunder adalah kasus dimana penyebabnya dapat diketahui atau akibat hambatan dari pembuangan asam urat karena penyakit darah tinggi, dehidrasi, efek samping penggunaan obat tertentu dan kecanduan alkohol (Junaidi, 2008).

Pengobatan *gout* bertujuan untuk meredakan serangan *gout* akut dan mencegah masa *gout* berulang serta batu urat. Salah satu jalur untuk mengatasi *gout* adalah menurunkan kadar asam urat yang melebihi batas normal dalam darah (Katzung, 1998). Ada dua kelompok obat

untuk terapi penyakit *gout* yaitu obat yang menghentikan proses inflamasi (*urikosurik*) akut dan obat yang mempengaruhi kadar asam urat (*urikostatik*). Obat golongan urikostatik menghambat kerja enzim *xanthin oksidase* yang mengubah *hipoxantin* menjadi *xanthin* dan *xanthin* menjadi asam urat. Dengan demikian produksi asam urat berkurang dan produksi *xanthin* maupun *hipoxantin* meningkat. Contoh obatnya adalah Allopurinol.

Tumbuhan sidaguri (*Sida rhombifolia* L) secara empirik telah digunakan sebagai obat bahan alam oleh masyarakat dalam pengobatan asam urat. Flavonoid yang terkandung dari ekstrak daun sidaguri secara *in vitro* memiliki efek inhibitor *xanthine oksidase* sehingga dapat mengurangi produksi asam urat yang berlebih (Mohamed, 2005). Selain itu, tumbuhan sidaguri memiliki efek diuretik sehingga kadar asam urat mudah dieksresikan melalui urin dengan proses diuresis. Oleh sebab itu, perlu dilakukan uji *in vivo* terhadap efek penurunan kadar asam urat dengan metode induksi dengan potassium oksonat.

## METODOLOGI PENELITIAN

### Alat

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini meliputi alat-alat gelas laboratorium, aluminium foil, blender (National), lemari pengering, oven listrik, neraca kasar (OHAUS), neraca listrik, seperangkat alat destilasi penetapan kadar air, perkolator, desikator, stopwatch, mortir dan stamfer, objek glass, *rotary evaporator* (Heidolph VV-300), *freeze dryer* (Edwards), neraca hewan (Presica), spuit 1 ml (Terumo), oral sonde, mikroskop (Boeco), alat pengukur kadar asam urat (Nesco®).

### Bahan

Bahan tumbuhan yang digunakan dalam penelitian ini adalah daun sidaguri (*Sida rhombifolia* L). Bahan kimia yang digunakan kecuali dinyatakan lain adalah berkualitas pro analisis yaitu etanol 70% (teknis), toluena, air suling, CMC (teknis), potassium oxonate, allopurinol (teknis) dan mencit.

### Pembuatan ekstrak etanol daun sidaguri

Metode : Perkolasi

Cara kerja: Sebanyak 350 g serbuk simplisia dimasukkan ke dalam bejana tertutup dan dibasahi dengan etanol 70%, kemudian dimaserasi selama 3 jam. Massa dipindahkan sedikit demi sedikit ke dalam perkolator sambil tiap kali ditekan hati-hati, kemudian cairan penyari dituangkan secukupnya sampai cairan mulai menetes dan di atas simplisia masih terdapat selapis cairan penyari, perkolator ditutup dan dibiarkan 24 jam. Cairan dibiarkan menetes dengan kecepatan 1 ml tiap menit, cairan penyari ditambahkan berulang-ulang secukupnya dengan memasang botol cairan penyari di atas perkolator dan diatur kecepatan penetesan cairan penyari sama dengan kecepatan menetes perkolat, sehingga selalu terdapat selapis cairan penyari di atas simplisia. Perkolasi dihentikan bila 500 mg perkolat terakhir bila dipanaskan tidak menimbulkan sisa. Perkolat yang diperoleh dipekatkan dengan alat *rotary evaporator*. Kemudian dikeringkan dengan *freeze dryer* selama lebih kurang 24 jam dan diperoleh ekstrak kental sebanyak 54,5 g (Depkes RI, 1980).

### Efek penurunan kadar asam urat

#### Pembuatan suspensi CMC 1% sebagai kontrol negatif

Pembuatan suspensi CMC 1% dilakukan dengan cara sebagai berikut: sebanyak 1 g CMC ditaburkan ke dalam lumpang yang berisi air suling panas sebanyak 20 ml. Didiamkan selama 15 menit hingga diperoleh masa yang transparan, digerus hingga berbentuk gel dan diencerkan dengan sedikit air suling,

kemudian dituang ke dalam labu tentukur 100 ml, ditambah air suling sampai batas tanda.

#### Pembuatan suspensi allopurinol 0,4% sebagai kontrol positif

Pembuatan suspensi allopurinol dilakukan dengan cara sebagai berikut: ditimbang 100 mg allopurinol, dimasukkan ke dalam lumpang, di gerus. Lalu ditambahkan CMC 1% kemudian dihomogenkan. Dituang ke dalam labu tentukur 25 ml, ditambah CMC 1% sampai batas tanda.

#### Pembuatan larutan potassium oxonate (LPO) 0,8% (b/v)

Pembuatan LPO dilakukan dengan cara sebagai berikut: ditimbang sebanyak 40 mg kemudian dimasukkan ke dalam labu tentukur 5 ml, ditambahkan *aqua proinjeksi* sampai batas tanda.

#### Pembuatan suspensi ekstrak etanol daun sidaguri (EEDS) 1% (b/v)

Pembuatan suspensi EEDS dilakukan sebagai berikut: ditimbang 1 g ekstrak etanol daun sidaguri, kemudian dimasukkan dalam lumpang, gerus. Ditambahkan suspensi CMC 1% kemudian homogenkan. Kemudian dituang ke dalam labu tentukur 100 ml sampai batas tanda.

#### Penyiapan hewan percobaan

Hewan yang digunakan adalah mencit dengan berat 20-30 g dibagi 5 kelompok, yaitu kelompok kontrol positif, kontrol negatif dan kelompok uji yang terdiri dari 3 dosis (dosis 50 mg/kg BB, 100 mg/kg BB dan 200 mg/kg BB) dan yang setiap kelompok terdiri dari 6 ekor mencit.

Sebelum digunakan sebagai hewan percobaan, semua mencit dipelihara terlebih dahulu selama kurang lebih dua minggu untuk penyesuaian lingkungan, mengontrol kesehatan dan berat badan, kemudian mencit dipuaskan selama 18 jam (Krisnatuti, 2001).

### *Pengujian efek asam urat EEDS*

Hewan percobaan dikelompokkan menjadi 5 kelompok, masing-masing terdiri dari 6 ekor hewan percobaan. Kelompok tersebut adalah:

- Kelompok I : Diberikan suspensi allopurinol dosis 10 mg/kg BB
- Kelompok II : Diberikan suspensi CMC dosis 1% BB
- Kelompok III : Diberikan suspensi EEDS dosis 50 mg/kg BB
- Kelompok IV : Diberikan suspensi EEDS dosis 100 mg/kg BB
- Kelompok V : Diberikan suspensi EEDS dosis 200 mg/kg BB

Masing-masing kelompok diukur kadar asam urat puasa. Kemudian, disuntikkan penginduksi asam urat yaitu potassium oxonate secara intraperitoneal (i.p). Setelah 1 jam kemudian, diukur kembali kadar asam urat pada masing-masing tiap kelompok mencit, lalu diberikan sediaan uji secara oral. Diukur kembali kadar asam uratnya setelah 1 jam, 2 jam, 3 jam, dan 4 jam.

### *Analisis data*

Data hasil penelitian dianalisis dengan menggunakan analisis variasi (ANOVA) pada tingkat kepercayaan 95%, dilanjutkan dengan uji Duncan untuk melihat perbedaan nyata antar kelompok perlakuan. Analisis statistik ini menggunakan program SPSS.

## **HASIL DAN PEMBAHASAN**

Pada Penelitian ini digunakan 5 kelompok besar perlakuan yaitu kelompok kontrol negatif menggunakan suspensi CMC dosis 1% BB, kelompok uji terdiri dari 3 dosis perlakuan ekstrak (EEDS dosis 50 mg/kg BB, 100 mg/kg BB, dan 200 mg/kg BB) dan kontrol positif menggunakan suspensi allopurinol dosis 10 mg/kg BB.

Uji efek penurunan kadar asam urat ekstrak etanol daun sidaguri per oral dilakukan dengan cara menginduksi mencit agar hiperurisemia dengan

*potassium oxonate*, dimana pengukuran kadar asam urat dilakukan dengan menggunakan alat pengukur kadar asam urat Nesco®.

Untuk melihat kekuatan ekstrak etanol daun sidaguri dan allopurinol dalam menurunkan kadar asam urat, dihitunglah persen penurunan kadar asam urat.

Berdasarkan hasil analisis rata-rata persen penurunan kadar asam urat Pada jam ke-1 setelah pemberian suspensi EEDS dan allopurinol, suspensi EEDS dosis 50 mg/kg BB memberikan efek penurunan kadar asam urat yang paling tinggi dimana persen penurunannya adalah 38,63%, di ikuti dengan EEDS dosis 100 mg/kg BB dengan persen penurunannya adalah 37,27 %, EEDS dosis 200 mg/kg BB dengan persen penurunannya adalah 34,95 % dan yang paling lemah adalah suspensi allopurinol dosis 10 mg/kg BB dengan persen penurunannya adalah 34,02 %.

Pada jam ke-2 setelah pemberian suspensi EEDS dan allopurinol, suspensi EEDS dosis 200 mg/kg BB memberikan efek penurunan kadar asam urat yang paling tinggi dimana persen penurunannya adalah 57,13%, di ikuti dengan EEDS dosis 50 mg/kg BB dengan persen penurunannya adalah 51,02%, EEDS dosis 100 mg/kg BB dengan persen penurunannya adalah 45,06% dan yang paling lemah adalah suspensi allopurinol dosis 10 mg/kg BB dengan persen penurunannya adalah 43,03%.

Pada jam ke-3 setelah pemberian suspensi EEDS dan allopurinol, suspensi EEDS 200 mg/kg BB memberikan efek penurunan kadar asam urat yang paling tinggi dimana persen penurunannya adalah 65,88%, diikuti dengan EEDS dosis 50 mg/kg BB dengan persen penurunannya adalah 53,76%, suspensi allopurinol dosis 10 mg/kg BB dengan persen penurunannya adalah 50,1 % dan yang paling lemah adalah suspensi EEDS dosis 100 mg/kg BB dengan persen penurunannya adalah 45,06%.

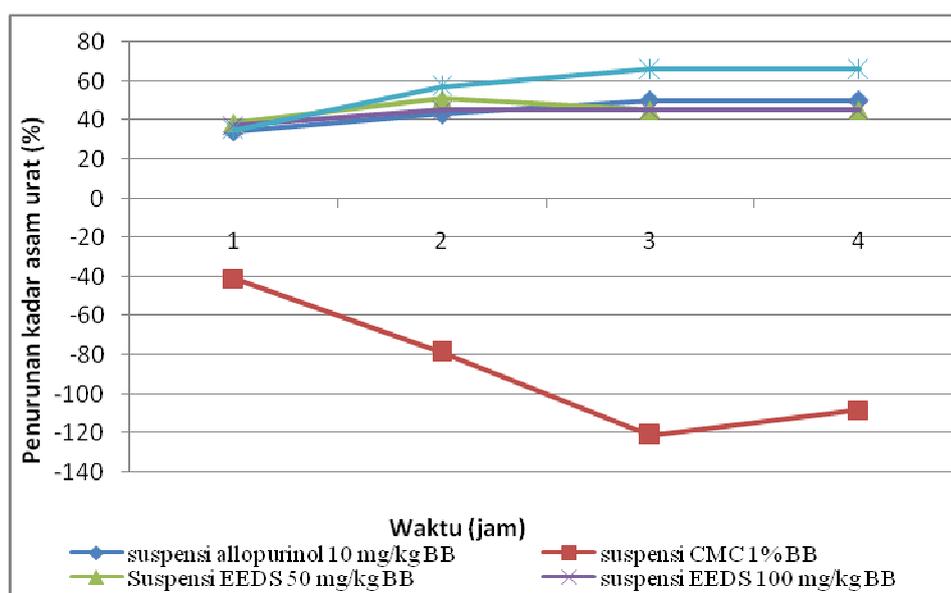
Pada jam ke-4 setelah pemberian suspensi EEDS dan allopurinol, suspensi EEDS 200 mg/kg BB memberikan efek penurunan kadar asam urat yang paling tinggi dimana persen penurunannya adalah 65,88%, diikuti dengan EEDS dosis 50 mg/kg BB dengan persen penurunannya adalah 53,76%, suspensi allopurinol dosis 10 mg/kg BB dengan persen penurunannya adalah 50,1 % dan yang paling lemah adalah suspensi EEDS dosis 100 mg/kg BB dengan persen penurunannya adalah 45,06%.

Berdasarkan uraian diatas, maka setiap jam menunjukkan bahwa efek penurunan kadar asam urat suspensi EEDS dosis 50 mg/kg BB dan suspensi EEDS 200 mg/kg BB lebih kuat dibandingkan suspensi allopurinol 10 mg/kg BB karena persen penurunan suspensi EEDS dosis 50 mg/kg BB adalah 49,45% dan suspensi EEDS dosis 200 mg/kg BB adalah 47,90%, sedangkan suspensi allopurinol dosis 10 mg/kg BB adalah 44,31%. Sementara efek penurunan kadar asam urat dari suspensi EEDS 100 mg/kg BB (43,11%) tidak lebih baik dari suspensi allopurinol dosis 10 mg/kg BB (44,31%). Sehingga dapat disimpulkan bahwa EEDS

dosis 50 mg/kg BB memiliki efek penurunan kadar asam urat yang lebih baik.

Peningkatan dosis obat seharusnya akan meningkatkan respon yang sebanding dengan dosis yang ditingkatkan, namun dengan meningkatnya dosis peningkatan respon pada akhirnya akan menurun, karena sudah tercapai dosis yang sudah tidak dapat meningkatkan respon lagi (Bourne dan Zastrow, 2001).

Hal ini sering terjadi pada obat bahan alam, karena komponen senyawa yang dikandungnya tidaklah tunggal melainkan terdiri dari berbagai macam senyawa kimia, dimana komponen-komponen tersebut saling bekerja sama untuk menimbulkan efek. Namun dengan peningkatan dosis, jumlah senyawa kimia yang dikandung semakin banyak, sehingga terjadi interaksi merugikan yang menyebabkan menurunnya efek. Jumlah reseptor yang terbatas juga membatasi efek yang ditimbulkan, karena tidak semua obat dapat berikatan dengan reseptor sehingga walaupun dosis ditingkatkan, respon tidak bertambah.



**Gambar 1.** Grafik Persen Penurunan Kadar Asam Urat

**Tabel 1.** Hasil pengukuran persen penurunan kadar asam urat sesudah pemberian EEDS dan allopurinol

Perlakuan	Berat Badan (g)	% Penurunan Kadar Asam Urat (KAU)			
		1 jam	2 jam	3 jam	4 jam
<b>Suspensi Allopurinol (Kontrol Positif)</b>	23,2	45,00	45,00	45,00	45,00
	26,9	21,74	21,74	52,18	52,18
	25,3	32,00	44,00	56,00	56,00
	27,3	14,29	47,62	47,62	47,62
	27,1	43,48	52,17	52,17	52,17
	23,2	47,62	47,62	47,62	47,62
<b>Rata-rata</b>	<b>25,5</b>	<b>34,02</b>	<b>43,03</b>	<b>50,1</b>	<b>50,1</b>
<b>Suspensi CMC (Kontrol Negatif)</b>	27,0	-70,59	-188,23	-235,29	-294,12
	26,4	-43,48	-65,22	-82,61	-91,30
	27,4	-46,15	-50,00	-30,77	-61,54
	28,0	-39,13	-47,83	-95,65	-91,30
	26,2	-25,00	-90,00	-110,00	-125,00
	25,6	-21,43	-29,41	-171,43	-235,71
<b>Rata-rata</b>	<b>26,77</b>	<b>-40,96</b>	<b>-78,45</b>	<b>-120,96</b>	<b>-108,16</b>
<b>Suspensi EEDS 50 mg/kg BB</b>	23,5	60,00	67,27	76,36	80,00
	23,4	22,20	38,89	38,89	38,89
	27,3	14,29	47,62	47,62	47,62
	26,5	48,78	65,85	73,18	73,18
	25,0	47,62	47,62	47,62	47,62
	23,4	38,89	38,89	38,89	38,89
<b>Rata-rata</b>	<b>24,85</b>	<b>38,63</b>	<b>51,02</b>	<b>53,76</b>	<b>54,37</b>
<b>Suspensi EEDS 100 mg/kg BB</b>	26,4	22,20	38,89	38,89	38,89
	25,5	42,11	42,11	42,11	42,11
	25,8	45,00	45,00	45,00	45,00
	25,0	38,89	38,89	38,89	38,89
	27,0	33,33	63,33	63,33	63,33
	25,5	42,11	42,11	42,11	42,11
<b>Rata-rata</b>	<b>25,87</b>	<b>37,27</b>	<b>45,06</b>	<b>45,06</b>	<b>45,06</b>
<b>Suspensi EEDS 200 mg/kg BB</b>	28,0	13,33	13,33	13,33	13,33
	25,5	3,00	63,33	63,33	63,33
	28,2	25,00	40,00	72,50	72,50
	26,0	38,89	38,89	38,89	38,89
	30,0	55,00	72,50	72,50	72,50
	25,5	47,50	72,50	72,50	72,50
<b>Rata-rata</b>	<b>27,2</b>	<b>34,95</b>	<b>57,13</b>	<b>65,88</b>	<b>65,88</b>

Flavonoid yang terkandung dari ekstrak daun sidaguri memiliki efek inhibitor xanthine oksidase sehingga dapat mengurangi produksi asam urat yang berlebih (Mohamed, 2005). Kadar asam urat yang dieksresikan melalui urin dengan proses diuresis, dalam hal ini tumbuhan sidaguri memiliki efek diuretik. Umumnya sifat-sifat farmakologis tanaman untuk mengobati asam urat adalah diuretik (untuk membantu pembuangan kelebihan asam urat dalam darah agar tidak terus menumpuk di dalam tubuh), inhibitor xantin oksidase (menghambat kerja enzim xantin oksidase), anti radang (untuk mengurangi pembengkakan akibat penumpukan kristal asam urat), begitu juga dalam pengobatan modern sifat-sifat obat sintesis yang dimanfaatkan untuk mengobati asam urat adalah diuretik, inhibitor xantin oksidase dan anti radang (Anonim, 2007).

## KESIMPULAN

Pengujian efek EEDS terhadap penurunan kadar asam urat dalam darah mencit jantan menggunakan analisis statistik uji beda rata-rata Duncan yaitu dengan menggunakan tiga dosis suspensi EEDS yaitu 50 mg/kg BB, 100 mg/kg BB, dan 200 mg/kg BB. Semua dosis suspensi EEDS dapat menurunkan kadar asam urat, yaitu EEDS dosis 50 mg/kg BB dengan persen penurunan 49,45%, EEDS dosis 100 mg/kg BB dengan persen penurunan 43,11%, EEDS dosis 200 mg/kg BB dengan persen penurunan 47,90%. Dari ketiga dosis suspensi EEDS, maka suspensi EEDS dosis 50 mg/kg BB (49,45%) merupakan pilihan terbaik dan paling efektif bila dibandingkan dengan suspensi allopurinol dosis 10 mg/kg BB (44,311%).

## DAFTAR PUSTAKA

- Anonim. (2007). *Atasi Asam Urat Dengan Tanaman Obat*. <http://www.mediasehat.com/artikel.php?kl=37no=78>, Tanggal akses 29 juni 2012.
- Depkes RI. (1980). *Materia Medika Indonesia*. Jilid IV. Cetakan Pertama. Jakarta: Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan. Halaman 94-98.
- Junaidi, I. (2008). *Rematik dan Asam Urat*. Cetakan Ketiga. Jakarta: PT. Buana Ilmu Populer. Halaman 15-16, 20-24.
- Katzung, B. G. (1997). *Farmakologi Dasar dan Terapi*. Edisi Keenam. Jakarta: EGC. Halaman 575-578.
- Krisnatuti, D. (2001). *Perencanaan Menu Untuk Penderita Gangguan Asam Urat*. Bogor: Penebar Swadaya. Halaman 1-2, 5-6, 8-9.
- Misnadiarly. (2007). *Rematik: Asam Urat-Hiperurisemia, Arthritis Gout*. Edisi Pertama. Jakarta: Pustaka Obor-Populer. Halaman 9.
- Mohamed, N., Wahab, H., Ismail, Z., dan Nessa, Z. (2005). *Xanthine Oxidase Inhibitor*. DC: *Molecular Basis*. <http://www.usm.co.id>. Tanggal akses 25 juni 2012.
- Shamley, D. (2005). *Pathophysiology An Essential Text for the Allied Health Profession*. USA: Elsevier Limited.

Zastrow, V. M., Bourne, R. H (2001).  
*Reseptor dan*  
*Farmakodinamika Obat.*  
Dalam Bertram G. Katzung  
(Editor). *Farmakologi Dasar*  
*dan Klinik.* Edisi I. Jakarta:  
Salemba Medika. Halaman  
53.