

EVALUASI KOMPARATIF EFEK NEUROFARMAKOLOGI EPINEFRIN DAN PILOKARPIN PADA MENCIT (*Mus Musculus*): ANALISIS FREKUENSI DAN KINETIKA RESPON TERHADAP STIMULASI AGONIS SISTEM SARAF OTONOM BERBASIS RESEPTOR (α_1/M_3)

Zulkifli^{1*}, Meilani Fanny Fadilah², Haryanto³

Universitas Muhammadiyah Makassar^{1,2,3}

Email¹: zulkiflifkik@unismuh.ac.id, meilanifannyfadilah17@gmail.com,
haryanto@unismuh.ac.id

ABSTRAK

Sistem Saraf Otonom (SSO) memiliki peran yang krusial dalam menjaga keseimbangan fisiologis tubuh. Penelitian ini dilakukan untuk mengevaluasi perbedaan kuantitatif dari efek Epinefrin (EPI) sebagai agonis simpatik, dan Pilocarpin (PILO) sebagai agonis parasimpatis pada hewan coba mencit (*Mus Musculus*) jantan dan betina. Penelitian ini sekaligus memverifikasi antagonisme diantara keduanya. Protokol penelitian mencakup administrasi EPI secara subkutan dan PILO secara intramuskular pada total 6 ekor mencit. Sebanyak 15 parameter fisiologis dan perilaku dicatat frekuensinya selama periode observasi (5-30 menit). Hasil menunjukkan bahwa EPI memberikan respon simpatomimetik dengan reaksi vasokonstriksi dengan frekuensi 27 kali dan midriasis dengan frekuensi 16 kali, yang membenarkan perannya sebagai aktivator Reseptor adrenergik α_1 . Sebaliknya, PILO menghasilkan pola parasimpatomimetik yang didominasi oleh respon miosis dengan frekuensi 16 kali dan peningkatan saliva dengan frekuensi 14 kali, yang mengindikasikan stimulasi pada reseptor muskarinik (M_3). Hasil penting lainnya adalah adanya perbedaan hasil berdasarkan jenis kelamin, dimana mencit jantan menunjukkan frekuensi midriasis akibat EPI 3,5 kali lebih tinggi dibanding betina. Dapat disimpulkan bahwa penelitian ini mengkonfirmasi mekanisme antagonistik SSO melalui aksi reseptor spesifik dan menyoroti pentingnya mempertimbangkan perbedaan jenis kelamin sebagai variabel biologis vital dalam respon farmakologi.

Kata Kunci: Sistem Saraf Otonom, Epinefrin, Pilocarpin, Simpatis, Parasimpatis

ABSTRACT

*The Autonomic Nervous System (ANS) plays a crucial role in maintaining the body's physiological balance. This study was conducted to investigate the quantitative differences in the effects of Epinephrine (EPI) as a sympathetic agonist and Pilocarpine (PILO) as a parasympathetic agonist in male and female mice (*Mus musculus*). This study also verified the antagonism between the two. The study protocol included subcutaneous administration of EPI and intramuscular administration of PILO to a total of 6 mice. A total of 15 physiological and behavioral parameters were recorded during the observation period (5-30 minutes). The results showed that EPI produced a sympathomimetic response with a*

Received: November 2025
Reviewed: November 2025
Published: November 2025

Plagiarism Checker No 756
Prefix DOI : Prefix DOI :
10.8734/Nutricia.v1i2.365
Copyright : Author
Publish by : Nutricia



This work is licensed under
a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

vasoconstriction reaction with a frequency of 27 times and mydriasis with a frequency of 16 times, which may be an α_1 adrenergic receptor activator. In contrast, PILO produced a parasympathomimetic pattern dominated by a miosis response with a frequency of 17 times and increased salivation with a frequency of 19 times, which indicates stimulation of muscarinic receptors (M_3). Another important finding is the gender-specific difference in results, with males showing a 3.5-fold higher frequency of EPI-induced mydriasis compared to females. This study confirms the antagonistic mechanism of SSO through specific receptor action and highlights the importance of considering gender differences as a vital biological variable in pharmacological responses.

Keywords: Autonomic Nervous System, Epinephrine, Pilocarpine, Sympathetic, Parasympathetic

PENDAHULUAN

Peranan Sistem Saraf Otonom (SSO) adalah sebagai sistem kendali vital dalam menjaga stabilitas lingkungan internal (homeostatis), dimana SSO mengatur fungsi-fungsi tubuh yang terjadi tanpa dipengaruhi oleh kesadaran. Keseimbangan operasional antara cabang simpatik yang dimediasi oleh katekolamin, dan parasimpatik yang dimediasi oleh asetilkolin akan menentukan reaksi fisiologis tubuh dalam kondisi stress atau relaksasi. Pemahaman yang mendalam tentang mekanisme kerja agonis SSO menjadi fundamental dalam neurofarmakologi untuk kepentingan pengembangan obat yang menargetkan SSO (Perez, 2021).

Epinefrin (EPI) merupakan katekolamin endogen yang beraksi sebagai hormon dan neurotransmitter, terutama melalui interaksinya dengan Reseptor Adrenergik (ARs), yang termasuk dalam reseptor protein G (GPCRs). Epinefrin ataupun Norepinefrin memiliki target utama yaitu reseptor α_1 - AR (subtipe α_1A , α_1B , dan α_1D). Aktivasi reseptor α_1 - AR ini akan memicu kontraksi otot polos, yang sangat esensial bagi regulasi tekanan darah dan proses vasokonstriksi. Secara umum, α_1 - AR diakui sebagai regulator utama dalam kontraktilitas otot polos vaskular dan penentu tekanan darah dalam tubuh (Perez, 2021).

Pilokarpin (PILO) merupakan senyawa agonis kolinergik yang bekerja pada reseptor muskarinik (M_1 - M_5), dengan dampak yang paling terlihat yaitu terjadi pada organ yang diatur oleh parasimpatis, seperti kelenjar eksorin dan mata (Benozzi *et al*, 2025). Dalam konteks pengobatan glaukoma, PILO efektif dengan cara mengikat dan mengaktifkan reseptor M_3 . Pemberian PILO dalam dosis tinggi secara sistemik kerap digunakan untuk menginduksi Status Epileptikus (SE) pada model pengerat, menciptakan model epilepsi lobus temporal mesial (mTLE). Metode ini sering menyebabkan tingkat mortalitas yang tinggi, yang diperkirakan berasal dari kegagalan kardiorespirasi terkait kejang yang berkepanjangan (Wang, 2025).

Percobaan ini bertujuan untuk melakukan perbandingan kuantitatif terhadap manifestasi neurofarmakologi EPI dan PILO pada mencit, memverifikasi korelasi aksi - reseptor spesifik (α_1 vs M_3) dan menganalisis dinamika kinetika respons.

METODE PENELITIAN

Tempat dan Waktu

Percobaan ini dilaksanakan di Laboratorium Farmakologi dan Toksikologi, Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Makassar pada hari Selasa, 05 November 2024, pukul 08.00 WITA.

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam percobaan ini mencakup batang pengaduk, kanula 1 mL, gelas kimia, spoit 1 mL, lap kasar, labu ukur 10 mL, timbangan analitik, dan *stopwatch*. Adapun bahan yang digunakan dalam percobaan ini yaitu hewan uji mencit (*Mus Musculus*) sebanyak 6 ekor (3 jantan, 3 betina), PILO, EPI, dan *aquadest*.

Hewan Uji dan Perawatan

Hewan uji yang dipakai dalam studi ini adalah mencit (*Mus Musculus*) sebanyak 6 ekor dari dua jenis kelamin (3 ekor mencit jantan dan 3 ekor mencit betina). Sebelum dilakukan percobaan, hewan uji akan menjalani proses aklimatisasi di lingkungan yang bersih dan dipuaskan selama 10 jam penuh. Proses puasa dan aktimalisasi ini penting untuk memastikan kondisi fisiologis dasar yang seragam oleh seluruh hewan uji. Selanjutnya, berat badan awal setiap mencit dicatat untuk digunakan dalam penentuan dosis obat yang akurat. Setiap hewan uji kemudian diberi penanda untuk memudahkan proses identifikasi selama masa percobaan hingga pengamatan. Dari hasil pengukuran berat badan hewan uji, didapatkan berat badan untuk mencit jantan 1, jantan 2, jantan 3 secara berturut-turut adalah 34 gram, 25 gram, dan 30 gram. Sementara untuk berat badan mencit betina 1, betina 2, dan betina 3 secara berturut-turut adalah 23 gram, 25 gram, dan 24 gram.

Preparasi Sediaan Obat dan Administrasi Obat

Sediaan awal obat EPI yang tersedia memiliki konsentrasi 1 mg/mL. Perhitungan dosis kemudian dilakukan berdasarkan pada bobot standar (20 gram) dan bobot maksimum (30 gram), menggunakan faktor konversi (*fk*) 0,0026 dan volume pemberian standar (*Vp*) 0,05 mL. Obat kemudian diencerkan melalui dua tahap berurutan. Pengenceran pertama dilakukan dengan mengambil 1 mL larutan, kemudian memasukkannya ke dalam botol vial dan menambahkan 4 mL *aquadest*. Selanjutnya, untuk pengenceran kedua, diambil 1 mL dari pengenceran pertama dan dimasukkan ke dalam botol vial, kemudian ditambahkan *aquadest* hingga mencapai volume 2,5 mL (dengan menambahkan 1,5 mL *aquadest*). Pengenceran akhir kemudian diberikan secara subkutan (SC) di daerah leher mencit dengan volume injeksi disesuaikan secara proporsional berdasarkan berat badan masing-masing mencit. Pada percobaan ini volume dosis pemberian EPI secara SC kepada mencit jantan 1, jantan 2, jantan 3, betina 1, betina 2, dan betina 3 secara berturut-turut adalah 0,056 mL, 0,04 mL, 0,05 mL, 0,038 mL, 0,04 mL, dan 0,03 mL. Rumus penetapan dosis yang digunakan adalah sebagai berikut:

$$\frac{\text{Berat Mencit (gram)}}{\text{Berat Maksimum (gram)}} \times 0,05 \text{ mL}$$

Sediaan PILO awal memiliki konsentrasi sebesar 2% atau setara dengan 20 mg/mL, kemudian dilakukan pengenceran melalui dua tahap berurutan. Pada pengenceran pertama, diambil 1 mL larutan dan dimasukkan ke dalam botol vial, kemudian ditambahkan 29 mL *aquadest*. Pada pengenceran kedua, diambil 1 mL dari pengenceran pertama dan dimasukkan ke dalam botol vial kedua, lalu ditambahkan 7,547 mL *aquadest*. Larutan hasil pengenceran kedua inilah yang digunakan untuk pemberian obat PILO pada mencit. Pemberian dosis PILO disesuaikan dengan berat badan masing-masing mencit kemudian diinjeksikan melalui rute intramuskular (IM) pada bagian paha mencit. Pada percobaan ini volume dosis pemberian PILO secara IM kepada mencit jantan 1, jantan 2, jantan 3, betina 1, betina 2, dan betina 3 secara berturut-turut adalah 1 mL, 0,83 mL, 1 mL, 0,76 mL, 0,83 mL, dan 0,8 mL. Rumus penetapan dosis yang digunakan adalah sebagai berikut:

$$\frac{\text{Berat Mencit (gram)}}{\text{Berat Maksimum (gram)}} \times 1 \text{ mL}$$

Observasi manifestasi efek neurofarmakologi dilaksanakan pada menit ke-0, 5, 10, 15, 20, 25, dan 30 setelah obat diberikan. Total 15 parameter perilaku dan fisiologis kemudian didokumentasikan, termasuk respon motorik (aktivitas gerak, Straub), okuler (miosis,

midriasis), kardiopulmoner (vasokonstriksi, vasodilatasi), dan sekresi (salivasi, diuresis). Data observasi awal yang bersifat semi-kuantitatif (frekuensi kejadian) dalam durasi percobaan kemudian di totalkan menjadi frekuensi numerik untuk setiap parameter, sehingga memungkinkan untuk mendapatkan perbandingan yang lebih objektif antar kelompok perlakuan dan jenis kelamin.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Berat badan rata-rata mencit jantan cenderung lebih tinggi dibanding mencit betina pada percobaan ini. Dimana hal ini mempengaruhi volume dosis EPI dan PILO yang diberikan. Data frekuensi total kejadian yang terlampir pada Tabel 1 secara jelas memvisualisasikan antagonisme SSO yang diharapkan di antara kedua obat EPI dan PILO yang digunakan, yang memvalidasi karakteristik farmakologis kedua obat. EPI menunjukkan dominasi pada respon simpatik (respon kaget, peningkatan aktivitas gerak, bronkodilatasi, vasokonstriksi, dan midriasis), sementara PILO mendominasi respon parasimpatik (penurunan aktivitas gerak, bronkokonstriksi, *grooming*, miosis, vasodilatasi, salivasi, diuresis, dan diare).

Tabel 1. Komparasi Frekuensi Total Kejadian Efek Neurofarmakologi EPI dan PILO Selama 30 Menit Pengamatan (N=6 per Obat)

No.	Parameter yang Diamati	Gender	EPI (Frekuensi)	PILO (Frekuensi)	Dasar Fisiologis SSO
1.	Respon Kaget	Jantan	10	9	Simpatik
		Betina	16	14	
2.	Peningkatan Aktivitas Gerak	Jantan	9	1	Simpatik
		Betina	10	8	
3.	Penurunan Aktivitas Gerak	Jantan	9	16	Parasimpatik
		Betina	11	12	
4.	Kehilangan Daya Cengkraman	Jantan	5	5	Depresi SSP
		Betina	9	11	
5.	Bronkokonstriksi	Jantan	6	4	Parasimpatik
		Betina	10	9	
6.	Bronkodilatasi	Jantan	8	4	Simpatik
		Betina	8	3	
7.	<i>Grooming</i>	Jantan	9	8	Parasimpatik
		Betina	5	4	
8.	Midriasis	Jantan	7	8	Simpatik
		Betina	9	6	
9.	Miosis	Jantan	3	4	Parasimpatik
		Betina	11	12	
10.	Vasokonstriksi	Jantan	16	13	Simpatik
		Betina	11	13	
11.	Vasodilatasi	Jantan	14	6	Parasimpatik
		Betina	8	3	
12.	<i>Straub</i>	Jantan	3	3	Depresi SSP
		Betina	4	5	
13.	Salivasi	Jantan	0	9	Parasimpatik
		Betina	1	10	
14.	Diuresis	Jantan	6	13	Parasimpatik
		Betina	2	1	
15.	Diare	Jantan	1	1	Parasimpatik
		Betina	0	1	

Data vasokonstriksi terjadi dominan pada kelompok EPI yang secara kuat mendukung bahwa aksi utama EPI adalah melalui stimulasi Reseptor α_1 - Adrenergik. Aktivasi reseptor ini

bertanggung jawab untuk kontraksi kuat otot polos vaskular, yang berfungsi vital dalam pengaturan tekanan darah (Perez, 2021). Dalam konteks okuler, EPI menyebabkan midriasis (total frekuensi 16 kali) dengan mekanisme yang dipicu oleh stimulasi α_1 -Adrenergik pada otot dilator iris (Kordasz *et al.*, 2014). EPI memicu respon kaget yang lebih sering dengan total frekuensi sebanyak 26 kali, respon ini merupakan tanda khas dari aktivasi sistem saraf simpatik, yang secara fisiologis berfungsi meningkatkan kewaspadaan (*alertness*) dan menyiapkan tubuh untuk reaksi '*fight-or-flight*' saat menghadapi stimulasi akut. Peningkatan aktivitas gerak juga diamati dominan pada kelompok EPI dengan total frekuensi 19 kali, efek motorik yang timbul ini mencerminkan stimulasi simpatomimetik oleh EPI pada pusat lokomotor. EPI melalui aksi reseptor adrenergik, meningkatkan respon kardiovaskular dan menjaga tekanan darah saat stress akut, yang berkorelasi dengan kesiapan fisik dan aktivitas motorik yang meningkat (Zhang *et al.*, 2025). Selain itu, EPI juga menunjukkan dominasi yang jelas dalam memicu bronkodilatasi dengan total frekuensi 16 kali. Bronkodilatasi atau relaksasi pada otot polos bronkial, dimediasi oleh agonis EPI pada reseptor β -adrenergik, khususnya β_2 -AR. EPI adalah agonis non-selektif yang pada dosis relevan, ia akan cenderung memprioritaskan aktivasi reseptor β , yang menghasilkan respon bronkodilatasi sebagai bagian respon simpatik darurat (Saputra *et al.*, 2023).

Sebaliknya, PILO memicu respon kolinergik parasimpatik. Efek yang dihasilkan dicirikan oleh miosis (total frekuensi 16 kali) yang merupakan hasil langsung dari ikatan PILO pada reseptor muskarinik M_3 di otot sfingter iris, yang kemudian menyebabkan kontriksi pupil. Peningkatan sekresi saliva (total frekuensi 14 kali) pada kelompok PILO juga dikendalikan oleh aktivasi reseptor muskarinik M_3 , yang merupakan mekanisme penting dalam sistem sekresi kelenjar (Ruan *et al.*, 2021). Penurunan aktivitas gerak pada kelompok PILO sebanyak 28 kali menginterpretasikan kondisi depresif atau pasca-kejang (*post-ictal depression*) yang mengikuti periode hipereksitasi sentral atau merupakan tanda toksisitas sistemik yang parah, hal ini berkaitan dengan dosis PILO yang diberikan kepada hewan uji (Wang, 2025). Sementara dalam hal fungsi eksresi, diuresis menjadi respon yang khas parasimpatik, karena reseptor M_3 pada kandung kemih akan memicu kontraksi otot polos. Dalam parameter ini, terdapat disparitas gender yang jelas, dimana pada jantan menunjukkan frekuensi diuresis yang lebih tinggi (13 kali) dibanding betina (1 kali). Hal ini menunjukkan adanya perbedaan sensitivitas terhadap regulasi SSO pada sistem urinari. Sementara itu, parameter diare yang mengindikasikan peningkatan motilitas gastrointestinal melalui reseptor M_3 tercatat sebanyak 2 kali yang menunjukkan bahwa efek kolinergik sentral yang mendominasi mungkin telah mendahului atau menekan manifestasi distress GI perifer yang lebih parah.

Meskipun PILO memiliki fungsi utama sebagai parasimpatik perifer, PILO juga menunjukkan aktivitas pada Sistem Saraf Pusat (SSP). Terdapat total frekuensi peningkatan aktivitas gerak sebanyak 23 kali dan munculnya respon *straub* sebanyak 8 kali. Manifestasi perilaku ini menunjukkan adanya aktivasi kolinergik sentral yang ekstensif oleh PILO. Pemberian PILO dalam dosis tinggi seringkali digunakan untuk menginduksi *status epilepticus* (SE) pada hewan pengerat, yang mana kondisi ini telah terbukti memiliki risiko mortalitas tinggi yang terkait dengan kegagalan kardiorespirasi akibat kerjang berkepanjangan. Tingginya frekuensi pada peningkatan aktivitas gerak dan *straub* pada kelompok pemberian PILO mengindikasikan bahwa dosis yang diberikan memicu efek toksik sentral pada hewan uji (Wang, 2025). Namun, dari hasil pengamatan juga menunjukkan adanya beberapa parameter yang menyimpang dari profil simpatik oleh EPI, dimana EPI menunjukkan frekuensi yang lebih dominan pada parameter vasodilatasi (22 kali), bronkokonstriksi (16 kali), dan *grooming* (14 kali).

KESIMPULAN

Studi ini mengkonfirmasi prinsip dasar antagonisme dalam Sistem Saraf Otonom. EPI, sebagai agonis α_1 -AR, menghasilkan respons simpatik dominan yang ditandai oleh vasokonstriksi (27 total) dan Midriasis (16 kali). PILO, sebagai agonis M_3/M_1 , memicu respons parasimpatik yang ditandai oleh Miosis (16 total) dan Salivasi (14 total). Dosis PILO yang digunakan terbukti menyebabkan efek kolinergik sentral yang kuat, yang dikonfirmasi oleh peningkatan aktivitas gerak dan respons *Straub*, mengaitkan temuan ini dengan model status epileptikus. Penurunan aktivitas gerak yang diamati pada kelompok PILO kemungkinan merupakan tanda toksisitas sistemik dan depresi sentral.

Observasi vasodilatasi (22 total) dan *grooming* (14 total) yang tidak terduga pada kelompok EPI menyoroti kompleksitas EPI sebagai agonis non-selektif yang aksinya bergantung pada keseimbangan antara aktivasi reseptor α dan β , serta memicu respons perilaku terhadap stres. Akhirnya, perbedaan substansial dalam respons farmakologis antara mencit jantan dan betina, terutama dalam sensitivitas reseptor α_1 okuler dan pola diuresis, menegaskan bahwa jenis kelamin adalah variabel biologis penting yang wajib diperhitungkan dalam penelitian neurofarmakologi di masa depan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih kepada Universitas Muhammadiyah Makassar yang telah memberikan izin penggunaan laboratorium beserta alat dan bahan yang dibutuhkan dalam percobaan ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Benozzi, G., Villarruel, E.Q., Zuluaga, A.F. and Orman, B., 2025. Mechanisms of Pilocarpine-Induced Nitric Oxide and Prostaglandin Production in Porcine Ciliary Muscle. *FASEB BioAdvances*, 7(11), 70064.
- Kordasz, M. L., Manicam, C., Steege, A., Goloborodko, E., Amato, C., Laspas, P., Brochhausen, C., Pfeiffer, N., and Gericke, A., 2014. Role of α_1 -adrenoceptor subtypes in pupil dilation studied with gene-targeted mice. *Investigative ophthalmology & visual science*, 55(12), 8295-8301.
- Perez, D.M., 2021. Current developments on the role of α_1 -adrenergic receptors in cognition, cardioprotection, and metabolism. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9, 652152.
- Ruan, Y., Patzak, A., Pfeiffer, N. and Gericke, A., 2021. Muscarinic acetylcholine receptors in the retina—therapeutic implications. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(9), 4989.
- Saputra, D.R., Imansari, I.P., Elnisa, A.R. and Amania, H.N., 2023. Penggunaan Vasokonstriktor dalam Anestesi Lokal Kedokteran Gigi pada Pasien Kompromis Medis: Telaah Pustaka. *STOMATOGNATIC-Jurnal Kedokteran Gigi*, 20(1), 56-62.
- Jiang, M. and Wang, Y., 2025. Refinement of the pilocarpine-induced status epilepticus model in mice to improve mortality outcomes. *Frontiers in Neuroscience*, 19, 1592014.
- Zhang, J., Simpson, P.C. and Jensen, B.C., 2021. Cardiac α_1A -adrenergic receptors: emerging protective roles in cardiovascular diseases. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 320(2), H725-H733.