

## **BAB 4**

# **HUBUNGAN DOSIS-KERJA & WAKTU KERJA**

### **Kompetensi Dasar:**

1. Menjelaskan dosis, LD<sub>50</sub>, ED<sub>50</sub>
2. Menjelaskan hubungan dosis - reaksi
3. Menjelaskan hubungan dosis - kerja
4. Menjelaskan hubungan waktu - kerja target

### **A. DOSIS, LD<sub>50</sub>, ED<sub>50</sub>.**

Bahan racun adalah semua bahan kimia yang dapat menyebabkan kerusakan/kesakitan pada makhluk hidup. Sebagai akibat dari kerusakan tersebut ialah adanya gangguan pada struktur anatomi dan fisiologik dari jaringan yang menderita, bahkan dapat menimbulkan kematian. Semua bahan kimia mungkin akan beracun bila diberikan berlebihan atau rute pemberian yang tidak lazim. Terlalu banyak oksigen murni, air ataupun garam dapat menyebabkan kematian. Tetapi hal tersebut tidak dapat digunakan sebagai pegangan, karena bahan yang biasanya disebut racun seperti sianida, arsen dan sebagainya tidak dapat dikatakan tidak beracun, sehingga kita harus menyatakan bahwa semua bahan kimia akan beracun bila diberikan secara tidak proporsional. Bahan kimia akan menjadi toksik bilamana bahan tersebut mencapai jaringan target dan terakumulasi dalam konsentrasi tertentu.

Daya toksisitas suatu bahan toksik biasanya dihitung dari **nilai LD<sub>50</sub> (lethal dose 50%)**. Dosis tersebut menggambarkan konsentrasi bahan kimia yang dapat menyebabkan kematian sampai 50% dari jumlah hewan yang di uji. Nilai LD<sub>50</sub> digunakan untuk mengelompokkan dosis toksik dari bahan kimia yang baru diproduksi. Hasil dari uji LD<sub>50</sub> dari bahan kimia biasanya bervariasi untuk setiap spesies hewan dan laboratorium penguji, sehingga nilai LD<sub>50</sub> tersebut biasanya hanya merupakan perkiraan (Tabel 4.1).

Tabel 4.1. Perkiraan dosis LD<sub>50</sub> bahan kimia pada hewan percobaan

Bahan	Hewan percobaan	Pemberian	LD50 (mg/Kg)
Ethil alkohol	mencit	oral	10.000
NaCl	mencit	i.p	4.000
FeSO <sub>4</sub>	Tikus	oral	1.500
Morfin sulfat	Tikus	oral	900
DDT	Tikus	oral	100
Picrotoksin	Tikus	s.c.	5
Strychnin sulfat	Tikus	i.p.	2
Nicotin	Tikus	i.v.	1
d-tubocuravin	Tikus	i.v.	0,5
Hemicholinium-3	Tikus	i.v.	0,2
Tetrodotoksin	Tikus	i.v.	0,10
Dioksin	Marmot	i.v.	0.001
Toksin Botulinum	Tikus	i.v.	0.00001

Oral= lewat mulut; i.p=intra peritoneal; s.c.=sub cutan; i.v.=intra vena  
 Sumber: Loomis (1978)

Selama bertahun tahun skala toksisitas dari suatu bahan didasarkan pada pengaruh terhadap manusia (Tabel 4.2). Dari skala tersebut pengelompokan bahan kimia didasarkan atas pemberian secara oral terhadap orang yang dapat menyebabkan kematian. Dalam tabel 4.2 tersebut terlihat bahwa obat atau bahan kimia dalam dosis pemberian lebih dari 15 g baru timbul gejala toksik termasuk dalam kategori bahan yang praktis tidak beracun, tetapi sebaliknya bahan yang diberikan hanya kurang dari 5mg sudah menunjukkan gejala keracunan, disebut bahan yang sangat beracun. Dari pengelompokan tersebut jelaslah bahwa bahan praktis tidak beracun bila dikonsumsi berlebihan tetapi tidak memberikan efek keracunan dan sebaliknya bahan yang diberikan sedikit sekali sudah berefek toksik bila bahan tersebut dikonsumsi sedikit sekali sudah berefek racun.

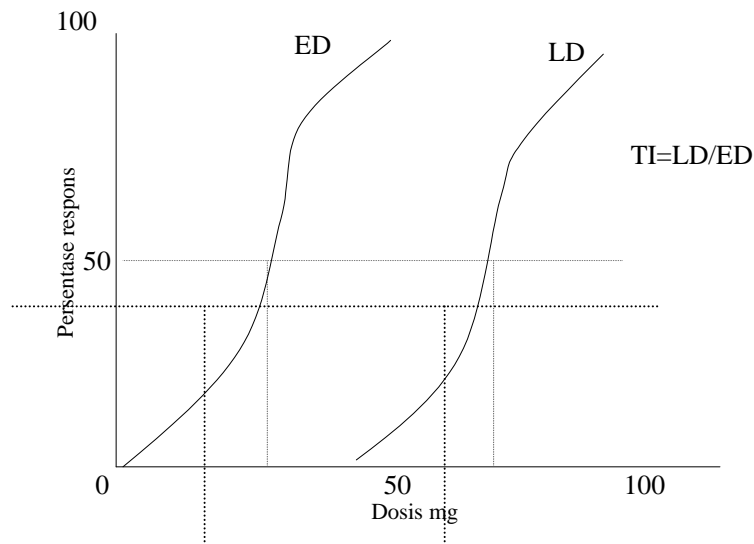
Tabel 4.2. Kriteria Dosis Urutan Daya Toksisitas Suatu Bahan

Kriteria	Dosis	Dosis lethal peroral orang (bb~70Kg)
Praktis tidak toksik	>15g	Seperempat galon
Sedikit toksik	5-15g/Kg	1/8 s/d ¼ galon
Toksik sedang	0,5-5g/Kg	Satu sendok makan-1/8galon
Sangat toksik	50-500mg/Kg	Satu sendok teh s/d 1 sendok makan
Amat sangat toksik	5-50mg/Kg	7tetes s/d 1 sendok teh
Super toksik	<5 mg/Kg	Kurang dari 7 tetes

Sumber: Gosseelin dkk(1976)

Disamping hal tersebut diatas ada istilah **dosis efektif**, yaitu dosis suatu obat yang dapat memberikan respons terapi 50% dari suatu populasi yang dicoba (ED<sub>50</sub>). Sedangkan **indeks terapi** adalah (TI) adalah rasio antara LD<sub>50</sub>:ED<sub>50</sub>.

Pada gambar 4.1 terlihat ilustrasi mengenai hipotesis antara respon dosis efek terapi ( $ED_{50}$ ) dengan efek lethal ( $LD_{50}$ ).



Gambar 4.1. kurva dosis terapi ( $ED_{50}$ ) dan dosis lethal ( $LD_{50}$ ) dari suatu bahan kimia atau obat.

Dalam melakukan uji  $LD_{50}$  ada beberapa syarat yang harus ditaati dan syarat tersebut cukup sulit dilakukan untuk laboratorium yang kurang berpengalaman dalam melakukan uji  $LD_{50}$ . Syaratnya adalah:

**1. Bahan kimia/bahan obat yang diuji:**

- a. Identifikasi yang jelas dari bahan yang akan diuji
- b. Nomor produksi
- c. Karakterisasi fisik
- d. Kemurnian dan bahan yang mengikuti (*impurity*)
- e. Daya kelarutan (*solubility*)
- f. Stabilitas

**2. Penggunaan hewan uji:**

- Mencit, tikus, kelinci, monyet, dsb
- Strain dan laboratorium asal hewan jelas
- Jantan semua; betina semua; campuran jantan dan betina(50:50)
- Bobot badan seragam

**3. Rute aplikasi:**

- Per-oral/dermal (bahan padat atau cair) menggunakan tikus atau mencit terutama tikus
- Inhalasi (bentuk gas); menggunakan tikus/ kelinci
- Jumlah hewan perkelompok minimum 8

**4. Waktu:**

- Akut (minimum 24 jam)
- Kronis (14 - 28 hari sampai 6 bulan), untuk uji: *mutagenicity*, *karsinogenicity*, *reproduktivity*

**5. Kondisi pemeliharaan:**

- Kondisi kandang, bersih, ventilasi cukup
- Perawatan baik, cukup air, pakan, diet, dsb
- Suhu, kelembaban, sinar, dsb

**6. Pengamatan:**

- Sering diamati (minimum 1 hari 1 kali untuk uji kronis)
- Dicatat gejala yang terlihat dan lesi-lesi yang timbul
- Pencatatan kematian
- Kelainan tingkah laku
- Dilakukan nekropsi pada hewan yang mati

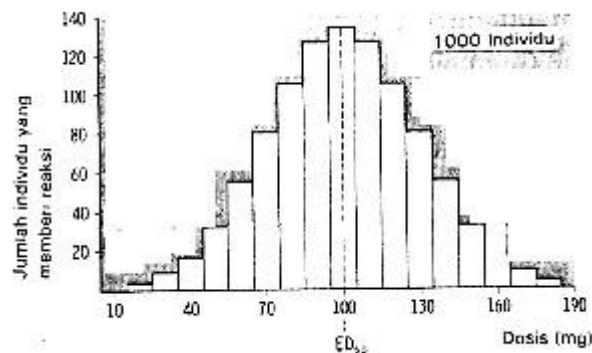
**7. Laporan:**

- Nilai hasil uji LD<sub>50</sub> dilaporkan untuk setiap jenis kelainan, terutama adanya perbedaan respons untuk setiap jenis kelamin
- Dilaporkan juga kurva dosis mortalitas dan konfiden limit
- Dilaporkan gejala toksisitas yang terlihat, jumlah kematian, jumlah hewan yang tidak terpengaruh untuk semua tingkat dosis
- Untuk uji dermal: dilaporkan pengaruh lokal tempat pemberian
- Untuk uji inhalasi: ukuran partikel aerosol harus dilaporkan
- Untuk uji toksisitas kronis perlu dicatat juga waktu terjadinya kematian
- Hasil nekropsi perlu dilaporkan seperti: timbulnya lesi-lesi, perubahan berat organ target, gambaran hematology, biokimiawi, histopatologi dsb.

## B. HUBUNGAN DOSIS - REAKSI

Hubungan antara dosis (atau konsentrasi) dan kerja suatu obat dapat diketahui dengan 2 cara, yaitu menguji frekuensi efek yang timbul pada satu kelompok objek percobaan dengan mengubah-ubah dosis (Hubungan dosis-reaksi, "*dose-response relation*"), dalam hal ini jumlah objek percobaan yang menunjukkan efek tertentu akan bertambah sampai maksimum atau dengan mengubah-ubah dosis, mengukur intensitas *kerja* pada satu objek percobaan (Hubungan dosis-kerja, "*dose-effect relation*"), dalam hal ini intensitas efek yang akan bertambah.

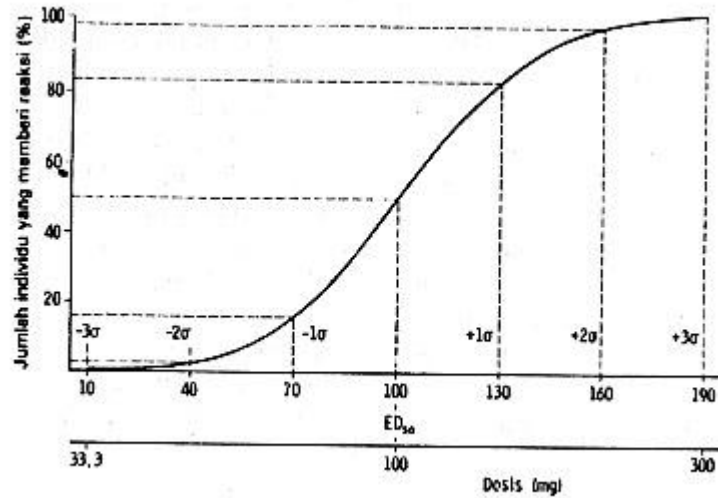
Hubungan dosis – reaksi digunakan untuk menentukan berapa persen dari suatu populasi (misalnya, pada sekelompok hewan percobaan) memberikan reaksi/efek tertentu terhadap dosis tertentu dari satu zat. Penyelidikan semacam ini sering dilakukan pada uji toksikologi obat yang potensial pada fase praklinik dan fase klinik, serta pemeriksaan toksikologi umum dan toksikologi pekerjaan.



**Gambar 4.2. Hubungan Antara Dosis dengan Individu yang Memberikan Efek Spesifik Tertentu**

Pada gambar 4.2 menunjukkan % individu yang memberi reaksi digambarkan secara *linier* terhadap dosis. Dosis yang menyebabkan 50% individu memberikan reaksi, digunakan sebagai besaran bagi aktivitas ( $ED_{50}$ ) atau letalitas (kematian) ( $LD_{50}$ ) dari senyawa yang diperiksa.

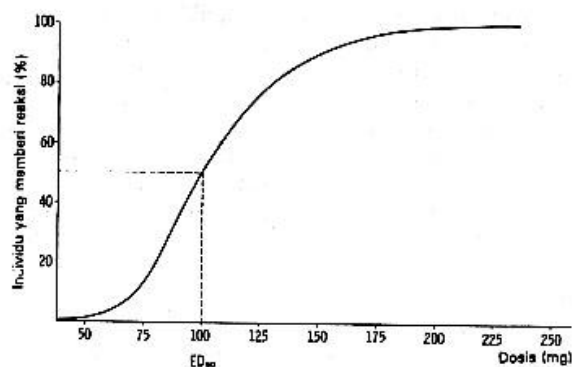
Terlihat pada gambar 4.2, adanya distribusi yang simetris disekitar garis tengah, yang merupakan  $ED_{50}$  dan yang membagi diagram menjadi 2 bagian yang sama. Secara statistik hal semacam ini dikatakan mempunyai distribusi normal dan sampai saat ini dianggap, pada pembuatan gambar secara linier, akan terjadi distribusi normal yang *simetrik*. Pada objek biologi hal semacam ini justru lebih merupakan kekecualian dan bukan hal yang biasa.



**Gambar 4.3. Kurva Dosis – Reaksi,**

Kurva dosis – reaksi pada gambar 4.3, artinya hubungan antara % individu yang diperiksa, yang memberikan suatu efek pada dosis tertentu, dan dosis (digambarkan secara linier). Jumlah individu yang memberi reaksi digambarkan secara kumulatif.

Dalam praktek, lebih sering didapat distribusi *asimetrik* (Gambar 4.4). Kemiringan ("slope") kurva dosis-reaksi merupakan petunjuk adanya distribusi statistik harga disekitar  $ED_{50}$ . Untuk menentukan ini, harus dimiliki sejumlah harga yang didapat dari sampel populasi yang didapat dengan cara acak. Makin banyak harga yang dimiliki, akan makin tepat kurva yang didapat.



**Gambar 4.4. Hubungan antara reaksi (% individu yang memberi reaksi pada dosis tertentu) dan dosis**

### C. HUBUNGAN DOSIS - KERJA

Ciri kurva dosis - kerja biasanya dijelaskan berdasarkan interaksi antara obat dan tempat kerja sesungguhnya yaitu reseptor. Berdasarkan hukum kekekalan massa, interaksi demikian dapat dituliskan dengan reaksi kesetimbangan sederhana:



Efek E akan merupakan fungsi sederhana dari konsentrasi kompleks farmakon-reseptor yang terbentuk ([RA]) jadi merupakan fungsi kuosien jumlah reseptor yang diduduki dan jumlah reseptor total ([RA] / [r]). Kalau kuosien mendekati harga 1 berarti semua reseptor diduduki, maka akan dicapai efek maksimum yang mungkin dicapai oleh obat (efek 100%).

Besarnya efek tergantung pada konsentrasi zat (dan dengan demikian tergantung pada dosis), juga dari tetapan kesetimbangan atau tetapan afinitas yaitu parameter yang menentukan kecenderungan obat untuk bereaksi dengan reseptor.

Kurva dosis-kerja merupakan sebuah kurva asimetris, yang bila dosis digambarkan secara logaritmik, membentuk huruf S (lihat Gambar 3.3). Ini berarti bahwa terdapat distribusi normal logaritmik, yang sesuai dengan keterangan terdahulu.

Pada kurva dosis-kerja, dapat dibedakan dua parameter: afinitas dan aktifitas intrinsik. Pada prinsipnya sebuah zat harus mempunyai afinitas terhadap reseptor khas agar dapat menimbulkan efek tertentu. Afinitas dapat ditentukan dari dosis yang dibutuhkan untuk mencapai efek tertentu misalnya 50% efek maksimum. Kalau dosis tinggi, berarti afinitas kecil, kalau dosis kecil berarti afinitas besar.

Di samping afinitas, suatu zat dapat mempunyai kemampuan untuk menyebabkan perubahan di dalam molekul reseptor (misalnya perubahan pada konformasi reseptor) dan melalui beberapa tingkat reaksi berikutnya baru kemudian dicapai efek sesungguhnya. Sifat ini disebut aktifitas intrinsik senyawa bersangkutan. Ini menentukan besarnya efek maksimum yang dapat dicapai oleh senyawa tersebut.

Banyak obat memiliki afinitas terhadap reseptor khas akan tetapi tidak mempunyai aktifitas intrinsik. Zat ini disebut antagonis kompetitif, dapat bereaksi dengan reseptor akan tetapi tidak menimbulkan efek. Tetapi senyawa ini mampu bersaing pada tempat kerja dengan zat yang mempunyai baik afinitas maupun aktifitas intrinsik. Sebagai contoh yaitu atropina yang dapat mengusir asetilkolin dari reseptor *muskarinik postganglion parasimpatikus*; atau d-tubokurarin yang juga merupakan antagonis kompetitif asetilkolin dan mengusirnya dari reseptor nikotinik dipelat ujung saraf motorik.

#### **D. HUBUNGAN WAKTU - KERJA**

Di samping hubungan dosis-kerja, hubungan waktu-kerja juga berperan penting. Jika eksposisi suatu zat hanya terjadi satu kali, seperti umumnya pada keracunan akut, mula-mula efek akan naik tergantung pada laju absorpsi dan kemudian efek akan turun tergantung pada laju eliminasi. Di bawah konsentrasi plasma tertentu disebut konsentrasi subefektif atau subtoksik sedangkan mulai dari konsentrasi tersebut dinamakan konsentrasi efektif/toksik.

Dengan demikian pada prinsipnya ada tiga cara untuk mencegah atau menekan efek toksik:

- 1) Memperkecil absorpsi atau laju absorpsi, sehingga konsentrasi plasma tetap berada di bawah daerah toksik. Ini dapat dicapai dengan penggunaan adsorbensia, misalnya karbon aktif, dengan pembilasan lambung atau dengan mempercepat pengosongan lambung-usus dengan laksansia garam. Dengan cara-cara ini fase eksposisi akan diubah.
- 2) Meningkatkan eliminasi zat toksik dan/atau pembentukan suatu kompleks yang tak aktif. Eliminasi dapat ditingkatkan dengan mengubah pH urin misalnya dengan pembasaan urin dan diuresis paksa pada keracunan barbiturat, sedangkan pembentuk khelat dipakai untuk inaktivasi ion logam yang toksik. Ini akan menyebabkan perubahan fase farmakokinetik. Cara 1 dan 2 tentu saja dapat dikombinasikan.
- 3) Memperkecil kepekaan objek biologik terhadap efek. Dengan pemakaian antidot yang bekerja pada fase farmakodinamik, misalnya pemberian atropina pada keracunan fosfat organik.