

## MODUL PRAKTIKUM EFFECTIVE DOSE-50 DIAZEPAM

Penulis: Dr. dr. Fathiyah Safithri, M.Kes

### I. Tujuan Belajar

1. Mengamati perubahan aktivitas perilaku setelah pemberian diazepam secara intraperitoneal.
2. Mengamati variasi respon obat dan kemungkinan hal-hal yang mempengaruhinya
3. Menentukan ED<sub>50</sub> (dosis yang memberi efek tidur) diazepam.

### II. Prerequisite knowledge

Sebelum melakukan praktikum mahasiswa harus:

1. Memahami konsep kerja obat pada reseptor
2. Memahami tentang kurva dosis-efek
3. Memahami tentang dosis efektif-50

### III. Kegiatan Pembelajaran

Pembelajaran dilakukan dalam tahapan sebagai berikut:

Tahapan pembelajaran	Lama	Metode	Pelaksana/ Penanggung Jawab
Pre tes dan / Pengantar	15 menit		Dosen
Persiapan dan Pelaksanaan percobaan	70 menit	Praktikum menggunakan tikus percobaan	Asisten Dosen/Dosen
Perekapan hasil semua kelompok – data populasi	15 menit		Dosen

### IV. Sumber belajar

#### DOSIS OBAT DAN EFFECTIVE DOSE-50

Dosis obat adalah jumlah atau takaran tertentu dari suatu obat yang memberikan efek tertentu terhadap suatu penyakit atau gejala sakit. Dosis maksimum adalah dosis (takaran) yang terbesar yang dapat diberikan kepada orang dewasa untuk pemakaian sekali dan sehari tanpa membahayakan. Dosis maksimal yaitu dosis obat tertentu di mana tidak ada lagi peningkatan respon walau dosis obat ditambah atau ditingkatkan. Respon ini dikenal dengan respon maksimum. Sebaliknya dosis minimum yang dapat memberikan respon yang nyata disebut sebagai dosis ambang dan responnya disebut respon ambang.

Untuk menimbulkan efek obat dengan intensitas tertentu pada populasi diperlukan satu kisaran dosis. Jika dibuat distribusi frekuensi dari individu yang responsif (dalam %) pada kisaran dosis tersebut (dalam log dosis), dosis yang menimbulkan efek terapi pada 50% individu tersebut disebut dosis terapi

median atau dosis efektif median (=ED50). Dosis letal median (=LD50) ialah dosis yang menimbulkan kematian pada 50 % individu, sedangkan TD50 ialah dosis toksik 50%.

Obat ideal menimbulkan efek terapi pada semua pasien tanpa menimbulkan efek toksik pada seorang pasien. Oleh karena itu: Indeks terapi =  $TD1/ED99$  adalah lebih tepat, Dan untuk obat ideal :  $TD1/ED99 > 1$  Akan tetapi, nilai-nilai ekstrim tersebut tidak dapat ditentukan dengan teliti karena letaknya dibagian kurva yang melengkung dan bahkan hampir mendatar.

Banyak faktor yang mempengaruhi bagaimana dosis obat tertentu akan mempengaruhi pasien. Karena tidak semua pasien memiliki ukuran berat, usia, dan seks yang sama, akan lebih bijaksana jika mempertimbangkan bagaimana faktor-faktor yang mungkin akan mempengaruhi seberapa banyak obat yang harus diterima seseorang dan efek obat yang akan terjadi pada pasien. Rekomendasi yang sering digunakan untuk pengobatan dengan dosis dewasa, seperti yang ditemukan dalam referensi standar, didasarkan pada asumsi bahwa pasien adalah "normal" dewasa. Seperti "normal" (atau rata-rata) dewasa dikatakan 5 kaki 9 inci (173 cm) tinggi dan berat 154 lbs (70 kilogram). Namun, banyak orang yang tidak cocok dengan kategori ini. Oleh karena itu, faktor-faktor berikut harus dipertimbangkan ketika pasien menerima obat yaitu berat badan, luas permukaan tubuh, usia, kelamin, faktor genetik, kondisi fisik pasien, kondisi psikologi pasien, toleransi, waktu pemberian, interaksi obat, dan rute pemberian obat.

Diazepam merupakan obat dari golongan benzodiazepine. Golongan obat ini bekerja pada system saraf pusat dengan efek utama : sedasi, hypnosis, pengurangan terhadap rangsangan emosi/ansietas, relaksasi otot dan antikonvulsi. Diazepam menyebabkan tidur dan penurunan kesadaran yang disertai nistagmus dan bicara lambat, tetapi tidak berefek analgesic. Juga tidak menimbulkan potensiasi terhadap efek penghambat neuromuskuler dan efek analgesic obat narkotik. Diazepam digunakan untuk menimbulkan sedasi basal pada anastesi regional, endoskopi dan prosedur dental, juga untuk induksi anastesia terutama pada penderita dengan penyakit kardiovaskuler.

ED50 (effective Dose 50) adalah dosis yang menimbulkan efek terapi pada 50% individu. Pemberian diazepam secara intraperitoneal digunakan untuk menentukan ED50 yaitu dosis yang memberikan efek tidur pada 50% individu atau separuh dari jumlah individu yang diamati memberi respon tidur.

#### **V. Hal-Hal yang harus diperhatikan pada praktikum ini:**

1. Memahami cara *handling* tikus percobaan
2. Memahami cara mengukur berat badan tikus
3. Memahami cara menghitung dosis diazepam intraperitoneal untuk tikus.
4. Memahami cara pemberian diazepam injeksi intraperitoneal pada tikus percobaan
5. Memahami cara mengamati respon setelah pemberian diazepam
6. Memahami cara membuat kurva dosis-efek Diazepam

7. Memahami cara menginterpretasi hasil percobaan

**VI. Alat-alat yang dibutuhkan**

1. Spuit 1 ml
2. Stop watch
3. Handscoon
4. Kasa, Klem
5. Kandang,

**VII. Bahan yang dibutuhkan**

1. Tikus percobaan @ 3 ekor
2. Obat - Diazepam (dosis 5 mg/kgBB, 7,5 mg/kgBB, 15 mg/kgBB)
3. Kapas alkohol

**VIII. Prosedur Kerja**

1. Bersihkan permukaan abdomen tikus dengan kapas alkohol.
2. Hitung dosis diazepam untuk masing-masing tikus
3. Suntikkan pada masing masing tikus : Diazepam dengan dosis 5 mg/kgBB), 7,5 mg/kgBB, dan 15 mg/kgBB secara intraperitoneal. Perhatian saat penyuntikan, posisi kepala lebih rendah dari abdomen, Jarum disuntikkan dengan sudut sekitar 100° dari abdomen, pada area yang sedikit menepi, menjauh dari garis tengah untuk menghindari jarum mengenai kandung kemih. Hindari juga melakukan penyuntikan yang lebih tinggi untuk menghindari tertusuknya hati.

**IX. TUGAS :**

- A. Amati perubahan perilaku tikus (seperti yang tertera pada lembar pengamatan) dengan seksama.

**LEMBAR PENGAMATAN**

MENIT	NOMOR EXPERIMENT	POSTUR TUBUH	AKTIVITAS MOTOR	ATAKSI	RIGHTING REFLEX	TEST KASAKAS	ANALGESIA	PTOSIS	MATI
5	1								
	2								
	3								
10	1								
	2								
	3								
15	1								
	2								
	3								
30	1								
	2								
	3								
60	1								
	2								
	3								

**K E T E R A N G A N**

1. Postur Tubuh

- + = jaga = kepala dan punggung tegak
- ++ = ngantuk = kepala tegak, punggung mulai datar
- +++ = tidur = kepala dan punggung datar

2. Aktivitas motor

- + = gerak spontan
- ++ = gerak spontan bila dipegang
- +++ = gerakan menurun saat dipegang
- ++++ = tidak ada gerak spontan pada saat dipegang

3. Ataksia = gerakan berjalan inkoordinasi

- + = inkoordinasi terlihat kadang – kadang
- ++ = inkordinasi jelas terlihat
- +++ = tidak dapat berjalan lurus

4. Righting Reflex = reflek tikus ketika dimiringkan atau ditelentangkan, maka akan segera berusaha kembali pada posisi tertelungkup

- + = diam pada satu posisi miring
- ++ = diam pada dua posisi miring
- +++ = diam pada waktu terlentang

5. Test Kasa

- + = tidak jatuh apabila kasa dibalik dan digoyang
- ++ = jatuh apabila kasa dibalik
- +++ = jatuh apabila posisi kasa 90°
- ++++ = jatuh apabila posisi kasa 45°

6. Analgesia

- + = respon berkurang pada saat telapak kaki dijepit
- ++ = tidak ada respon pada saat telapak kaki dijepit

7. Ptosis

- + = ptosis kurang dari 1/2
- ++ = 1/2
- +++ = seluruh palpebra tertutup

Dicatat causa kematian respirasi atau cardio arrest

B. Tentukan onset of action (mula kerja) dari perubahan perilaku seperti biasa

C. Tentukan ED<sub>50</sub> (dosis tidur) dari data klas ( 6 kelompok )

Dosis (x)	Respon tidur (+ / -) pada tikus no.						% indikasi yang berespon (y)
	1	2	3	4	5	6	
5 mg/kgBB							
7,5mg/kgBB							
15mg/kgBB							

D. Gambarlah grafik kurva dosis-% efek dan kurva log dosis-% efek nya. Tentukan ED<sub>50</sub> dengan program excel atau menggunakan persamaan regresi  $y = a + bx$  (menggunakan perhitungan manual)

$$a = \frac{\sum y \cdot \sum x^2 - \sum x \cdot \sum xy}{\sum x^2 - \sum x^2}$$

$$\frac{n \cdot \sum x^2 - (\sum x)^2}{n \cdot (\sum X^2) - (\sum X)^2}$$

$$b = \frac{n \cdot (\sum xy) - \sum x \cdot \sum y}{n \cdot (\sum X^2) - (\sum X)^2}$$

n=jumlah perlakuan

x=dosis

y=%efek

**E. Buatlah laporan per kelompok dalam bentuk makalah dan siapkan ppt nya untuk dipresentasikan di depan kelas pada pertemuan ke-2**

F. Bahaslah hasil praktikum apa ? sesuaikan dg teori / jurnal yang ada ? Tulis referensinya pada tiap penjelasan.

1. Prinsip Kerja diazepam
  - ✓ Prinsip kerja obat pada reseptor
  - ✓ Mekanisme sinyal transduksi Diazepam s.d timbul efek tidur
2. Efek Pemberian diazepam
  - ✓ Postur tubuh dst (bgm hasil pengamatan, sesuaikan dengan teori ??)
  - ✓ Faktor-faktor yang menyebabkan efek bervariasi antar individu (secara teori di luar faktor teknis)
3. Penentuan ED 50 diazepam
  - ✓ Hasil praktikum bgm
  - ✓ Definisi ED50, kegunaan penentuan ED50

#### G. RUBRIK PENILAIAN

Penilaian praktikum terdiri dari :

Rerata nilai pretes 1 dan 2 MCQ = (0-100) x 10%

Nilai Laporan dan Diskusi = (0-100) x 10% rubrik

Nilai ujian MCQ = (0-100)x 80%

#### DAFTAR PUSTAKA

- Brunton Laurence, 2018, Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics, 13 ed, , McGraw Hill education
- Katzung angd Trevor, Basic and Clinical Pharmacology, 13 ed, Lange MCGraw Hill
- Wells BG, Dipiro JT, Dipiro CV, Schwinghammer TL, 2009, Pharmacotherapy Handbook
- Mary Anne Koda-Kimble et al, 2009, Applied therapeutics : the clinical use of drugs - 9th ed. Lippincott Williams & Wilkins
- Katz, 2011, Pharmacotherapy Principles & Practice Study Guide: A Case-Based Care-Plane Approach, thre McGraw Hill Companies
- Wells BG, 2015, Pharmacotherapy Handbook nineth edition
- Garg GR, 2015, Review of Pharmacology, nineth edition
- Bardal S, 2011, Applied Pharmacology, Elsevier & Saunders
- Tripathi KD, 2013 Essentials of Medical Pharmacology, seventh edition, Jaypee brothers medical Publisher
- Rotter JM, 2008 A Textbook of Clinical Pharmacology and Therapeutics, fifth edition
- Ion Walker, 2012, Clinical Pharmacy and Therapeutics, fifth edition
- Schwinghammerr, 2009, Casebook a patient-focused approach, seventh edition
- Clark, 2012 Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology, fiveth edition