

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sejak zaman kuno, manusia telah menggunakan matematika untuk memodelkan berbagai fenomena alam, seperti pergerakan planet dan benda-benda langit lainnya. Namun, perkembangan pemodelan matematika untuk menggambarkan fenomena yang lebih kompleks dalam bidang fisika, biologi, ekonomi, kesehatan, dan teknik mengalami kemajuan yang sangat pesat pada abad ke-20 seiring dengan berkembangnya komputasi dan metode numerik [1]. Pemodelan matematika merupakan salah satu pendekatan penting dalam memahami, menganalisis, dan memprediksi perilaku suatu sistem nyata melalui representasi matematis yang sesuai.

Pemodelan matematika berperan penting dalam membantu menyelesaikan permasalahan kompleks serta menyediakan informasi yang berguna dalam proses pengambilan keputusan. Melalui pemodelan matematika, perilaku suatu sistem pada berbagai kondisi dapat diprediksi, pengaruh perubahan parameter terhadap sistem dapat dianalisis, serta pemahaman terhadap fenomena yang kompleks dapat ditingkatkan. Selain itu, pemodelan matematika juga memungkinkan dilakukannya simulasi terhadap kondisi yang sulit, mahal, atau bahkan tidak memungkinkan untuk diuji secara langsung melalui eksperimen [2].

Dalam buku *A First Course in Mathematical Modeling*, Giordano dkk. menjelaskan bahwa proses pemodelan matematika terdiri atas beberapa tahapan. Tahap pertama adalah mengidentifikasi permasalahan dan tujuan pemodelan, sehingga masalah yang dikaji dapat didefinisikan secara jelas dan diukur secara kuantitatif. Tahap berikutnya adalah membangun model matematika yang merepresentasikan sistem yang dikaji. Setelah model diperoleh, dilakukan pengujian validitas model melalui perbandingan hasil simulasi dengan data empiris atau model lain yang telah tervalidasi. Selanjutnya, model yang telah divalidasi digunakan untuk melakukan simulasi dan prediksi terhadap sistem yang diteliti. Tahap terakhir adalah pengambilan keputusan berdasarkan hasil simulasi dengan mempertimbangkan tujuan awal pemodelan dan data empiris yang tersedia [1].

Pada awalnya, pemodelan matematika terutama digunakan oleh ilmuwan dan insinyur dalam bidang teknik dan ilmu pengetahuan alam. Seiring perkembangan ilmu

pengetahuan dan teknologi, penerapan pemodelan matematika meluas ke berbagai bidang lainnya, termasuk bidang kesehatan dan kedokteran, khususnya farmakokinetika. Farmakokinetika merupakan cabang ilmu yang mempelajari perjalanan obat di dalam tubuh, mulai dari obat diberikan hingga dikeluarkan dari tubuh melalui organ ekskresi [3, 4]. Pemahaman mengenai farmakokinetika sangat penting karena dapat digunakan untuk menentukan dosis obat yang optimal, memprediksi efektivitas terapi, serta meminimalkan risiko terjadinya efek samping obat [5].

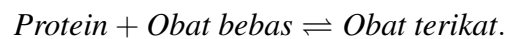
Proses farmakokinetika dimulai dengan penyerapan obat ke dalam tubuh (*absorption*), kemudian obat didistribusikan ke berbagai jaringan dan organ melalui sistem peredaran darah (*distribution*). Selanjutnya, obat mengalami transformasi kimia melalui proses metabolisme (*metabolism*), yang sebagian besar terjadi di hati dengan bantuan enzim tertentu. Setelah mengalami metabolisme, obat dan metabolitnya dikeluarkan dari tubuh melalui proses ekskresi (*excretion*) melalui ginjal, empedu, paru-paru, atau organ ekskresi lainnya. Keempat tahapan tersebut secara umum dikenal dengan istilah ADME (*Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion*) dan merupakan dasar dalam kajian farmakokinetika [3–6].

Telah banyak penelitian yang mengembangkan model matematika untuk menggambarkan proses farmakokinetika obat, baik pada model satu kompartemen maupun multi-kompartemen dengan berbagai mekanisme absorpsi, distribusi, metabolisme, dan eliminasi [3, 7–11]. Berbagai model tersebut telah memberikan kontribusi yang signifikan dalam memahami perilaku obat di dalam tubuh serta dalam menentukan regimen terapi yang optimal. Namun demikian, masih relatif sedikit penelitian yang secara khusus membahas pengaruh pengikatan protein plasma terhadap farmakokinetika obat.

Pengaruh pengikatan protein plasma terhadap farmakokinetika obat sebenarnya telah lama diketahui dan diakui memiliki peranan yang penting dalam menentukan distribusi, efektivitas, serta eliminasi obat [12]. Meskipun demikian, literatur yang membahas pemodelan matematis interaksi antara obat dan protein plasma masih terbatas. George [12] menjelaskan bahwa pengikatan protein plasma merupakan salah satu faktor penting yang harus dipertimbangkan dalam pengembangan dan pemberian obat. Pengikatan protein plasma mengacu pada tingkat keterikatan suatu obat terhadap protein yang terdapat dalam plasma darah. Secara umum, semakin kecil fraksi obat yang terikat pada protein plasma, maka semakin besar kemampuan obat tersebut untuk berdifusi melintasi membran sel dan mencapai jaringan target.

Protein plasma yang berperan dalam pengikatan obat antara lain albumin serum, lipoprotein, glikoprotein, serta globulin alfa, beta, dan gamma [13]. Di antara protein-protein tersebut, albumin merupakan protein plasma yang paling melimpah dan memiliki

peranan utama dalam mengikat berbagai jenis obat. Dalam sirkulasi darah, obat berada dalam dua bentuk, yaitu obat bebas (*free drug*) dan obat terikat protein (*protein-bound drug*). Proporsi kedua bentuk tersebut bergantung pada afinitas obat terhadap protein plasma. Sebagian molekul obat dapat berikatan dengan protein plasma, sedangkan sebagian lainnya tetap berada dalam bentuk bebas. Jika proses pengikatan dan pelepasan obat dari protein plasma berlangsung secara reversibel, maka akan terbentuk suatu kesetimbangan kimia antara obat bebas dan obat terikat, yang dapat dinyatakan sebagai berikut:



Sintesis protein (*protein biosynthesis*) merupakan proses pembentukan protein yang melibatkan ekspresi informasi genetik dari DNA melalui perantara RNA [14]. Proses ini berperan penting dalam mempertahankan fungsi biologis tubuh. Protein dalam tubuh dapat bertambah melalui proses sintesis yang berlangsung secara terus-menerus untuk menggantikan protein yang telah mengalami kerusakan atau degradasi. Protein plasma, seperti albumin, globulin, dan fibrinogen, sebagian besar disintesis di hati, yang merupakan organ utama dalam metabolisme dan regulasi protein plasma [15].

Di sisi lain, degradasi protein merupakan proses pemecahan protein secara alami di dalam sel yang bertujuan untuk mempertahankan homeostasis protein atau keseimbangan protein dalam tubuh [14]. Melalui proses ini, protein yang telah rusak, tidak diperlukan, atau mengalami perubahan struktur akan dihancurkan dan digantikan oleh protein baru. Oleh karena itu, tubuh manusia secara terus-menerus melakukan sintesis dan degradasi protein secara simultan untuk menjaga kestabilan konsentrasi protein dalam plasma darah. Pada kondisi fisiologis normal, laju sintesis dan degradasi protein berada dalam keadaan seimbang, sedangkan pada kondisi patologis keseimbangan tersebut dapat terganggu sehingga memengaruhi konsentrasi protein plasma dan, pada akhirnya, memengaruhi farmakokinetika obat [14, 15].

Selain dipengaruhi oleh interaksi antara obat dan protein plasma, farmakokinetika obat juga dipengaruhi oleh proses metabolisme obat di dalam tubuh. Pada banyak model farmakokinetika klasik, proses eliminasi obat sering diasumsikan mengikuti kinetika orde satu. Namun, pada beberapa obat, proses eliminasi dipengaruhi oleh keterbatasan kapasitas enzim metabolisme sehingga tidak lagi mengikuti kinetika orde satu, melainkan mengikuti kinetika Michaelis–Menten [8–10]. Kinetika Michaelis–Menten menggambarkan proses metabolisme yang dikatalisis oleh enzim, di mana laju eliminasi obat bergantung pada konsentrasi obat dan kapasitas maksimum enzim dalam memetabolisme obat tersebut.

Tang dan Xiao [8] mengembangkan model satu kompartemen dengan eliminasi Michaelis–Menten dan menunjukkan bahwa pendekatan tersebut dapat menggambarkan

perilaku farmakokinetika obat yang memiliki rentang terapeutik tertentu. Selanjutnya, Wu dkk. [9] mengembangkan model tersebut dengan mempertimbangkan adanya dua mekanisme eliminasi yang berlangsung secara simultan, yaitu eliminasi orde satu dan eliminasi Michaelis–Menten. Pengembangan ini memungkinkan model farmakokinetika merepresentasikan proses eliminasi obat secara lebih realistis pada berbagai kondisi biologis.

Oleh karena itu, mempertimbangkan proses sintesis protein, degradasi protein, dan metabolisme Michaelis–Menten dalam model interaksi obat-protein plasma menjadi penting untuk memperoleh model farmakokinetika yang lebih komprehensif dan mendekati kondisi biologis sebenarnya.

Estimasi parameter merupakan proses menentukan nilai-nilai parameter yang tidak diketahui dalam suatu model matematika. Parameter-parameter tersebut umumnya merepresentasikan karakteristik atau sifat dari sistem yang sedang dimodelkan. Dalam pemodelan matematika, khususnya pada model yang dinyatakan dalam bentuk persamaan diferensial, estimasi parameter memiliki peranan penting karena akurasi model sangat bergantung pada ketepatan nilai parameter yang digunakan [16, 17]. Proses estimasi parameter biasanya dilakukan dengan mengumpulkan data pengamatan pada waktu yang berbeda, kemudian menggunakan metode matematika dan statistika untuk menyesuaikan nilai parameter sehingga model dapat merepresentasikan data empiris dengan sebaik mungkin.

Telah banyak penelitian yang menerapkan estimasi parameter pada berbagai model matematika, termasuk model farmakokinetika, model kinetika kimia, dan model biologis lainnya [16–19]. Estimasi parameter dapat dilakukan dengan berbagai pendekatan, seperti metode kuadrat terkecil (*least squares method*), metode maksimum likelihood (*maximum likelihood method*), metode Bayesian, maupun berbagai metode optimasi numerik lainnya [20, 21]. Metode-metode tersebut bertujuan untuk memperoleh nilai parameter yang menghasilkan kesesuaian terbaik antara hasil simulasi model dan data observasi.

Salah satu tantangan dalam estimasi parameter pada sistem persamaan diferensial adalah kebutuhan akan nilai awal parameter yang cukup baik agar proses optimasi numerik dapat menghasilkan solusi yang optimal. Untuk mengatasi permasalahan tersebut, Holder dan Rodrigo [22] memperkenalkan metode baru dalam menentukan parameter yang tidak diketahui pada sistem persamaan diferensial, yaitu Metode Berbasis Integral. Metode ini mengubah sistem persamaan diferensial menjadi bentuk integral sehingga estimasi parameter dapat diperoleh tanpa harus melakukan diferensiasi numerik terhadap data yang sering kali mengandung galat pengukuran. Holder dan Rodrigo juga menunjukkan bahwa metode ini relatif sederhana untuk diterapkan serta mampu menghasilkan

estimasi parameter yang cukup akurat pada berbagai model matematika.

Perkembangan selanjutnya menunjukkan bahwa Metode Berbasis Integral dapat diterapkan pada berbagai kasus pemodelan. Zulkarnaen dkk. [19] menerapkan metode tersebut pada model farmakokinetika intravena bolus dan menunjukkan bahwa metode ini mampu menghasilkan estimasi parameter yang baik. Selain itu, Irfani dan Kurniawan [18] juga menerapkan metode berbasis integral sebagai metode alternatif untuk mengestimasi parameter pada model interaksi farmakokinetika. Hasil estimasi yang diperoleh melalui metode berbasis integral selanjutnya dapat digunakan sebagai titik awal (*initial guess*) dalam prosedur optimasi berbasis kuadrat terkecil numerik untuk memperoleh nilai parameter yang memberikan kecocokan terbaik terhadap data observasi [22].

Berdasarkan uraian tersebut, diperlukan suatu model matematika yang dapat menggambarkan interaksi antara obat dan protein plasma dalam tubuh manusia dengan mempertimbangkan proses sintesis protein, degradasi protein, dan metabolisme Michaelis–Menten. Selain itu, diperlukan pula metode untuk mengestimasi parameter-parameter yang menggambarkan proses tersebut agar model yang diperoleh dapat merepresentasikan dinamika sistem secara lebih baik. Oleh karena itu, pada penelitian ini dikembangkan model matematika interaksi obat-protein plasma dan dilakukan estimasi parameter menggunakan data teoritis melalui Metode Berbasis Integral yang diperkenalkan oleh Holder dan Rodrigo. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan pemahaman yang lebih mendalam mengenai dinamika interaksi antara obat dan protein plasma dalam tubuh manusia serta memberikan kontribusi dalam pengembangan model farmakokinetika yang lebih realistis dan mendukung pengembangan terapi obat yang lebih efektif dan aman di masa mendatang.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang dan penelitian terdahulu yang telah diuraikan, rumusan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Model matematika peredaran obat belum banyak mempertimbangkan interaksi antara obat dan protein plasma, sehingga diperlukan model yang mempertimbangkan obat bebas, obat terikat, dan protein plasma.
2. Protein plasma mengalami sintesis dan degradasi yang dapat memengaruhi interaksi obat–protein plasma, sehingga diperlukan model yang mempertimbangkan kedua proses tersebut.
3. Estimasi parameter pada sistem persamaan diferensial dapat menghadapi kendala komputasi dan sensitif terhadap *noise*, sehingga diperlukan metode alternatif berupa *Integration-Based Method* (IBM).

4. Perubahan parameter dapat memengaruhi dinamika interaksi obat–protein plasma, sehingga diperlukan analisis sensitivitas untuk mengetahui pengaruhnya terhadap model.
5. Kemampuan *Integration-Based Method* dalam mengestimasi parameter pada persamaan diferensial dengan data yang mengandung *noise* perlu diuji untuk mengetahui ketahanannya terhadap gangguan data.

1.3 Batasan Masalah

Dalam penelitian ini terdapat beberapa batasan yaitu sebagai berikut.

1. Model hanya mempertimbangkan pemberian obat melalui jalur injeksi dan oral.
2. Tubuh manusia diasumsikan sebagai sistem homogen sehingga distribusi obat berlangsung merata.
3. Pada pemberian obat melalui jalur injeksi, obat diasumsikan langsung memasuki sirkulasi sistemik, sedangkan pada pemberian obat melalui jalur oral, proses absorpsi obat diasumsikan mengikuti kinetika orde satu.
4. Obat dalam plasma terdiri atas obat bebas dan obat terikat protein plasma dengan proses ikatan yang bersifat reversibel dengan laju pengikatan dan pelepasan yang konstan.
5. Protein plasma direpresentasikan sebagai satu variabel, dengan sintesis dan degradasi berlangsung secara simultan menggunakan parameter konstan.
6. Kinetika Michaelis–Menten hanya diterapkan pada model injeksi, dengan asumsi hanya obat bebas yang mengalami metabolisme dan eliminasi.
7. Data yang digunakan merupakan data teoritis hasil simulasi, dan estimasi parameter dilakukan menggunakan *Integration-Based Method* (IBM).

1.4 Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Membentuk model matematika interaksi obat–protein plasma untuk pemberian obat secara oral dengan mempertimbangkan proses absorpsi serta sintesis dan degradasi protein plasma, dan untuk pemberian obat secara injeksi dengan mempertimbangkan sintesis dan degradasi protein plasma serta eliminasi simultan orde satu dan kinetika eliminasi Michaelis–Menten.

2. Mengestimasi parameter pada setiap model menggunakan Metode Berbasis Integral berdasarkan data teoritis.
3. Melakukan simulasi model menggunakan parameter hasil estimasi untuk menggambarkan dinamika interaksi obat–protein plasma.
4. Mengevaluasi hasil estimasi parameter pada setiap model menggunakan nilai *Root Mean Square Error* (RMSE).
5. Menganalisis sensitivitas setiap model terhadap perubahan nilai parameter untuk mengetahui pengaruhnya terhadap dinamika interaksi obat–protein plasma.
6. Menguji ketahanan Metode Berbasis Integral dalam mengestimasi parameter pada persamaan diferensial nonlinier menggunakan data yang mengandung *noise*.

1.5 Metodologi Penelitian

Metodologi penelitian yang digunakan dalam penelitian ini terdiri atas beberapa tahapan sebagai berikut.

1. Studi Literatur

Pada tahap ini dilakukan pengumpulan dan pengkajian berbagai referensi yang berkaitan dengan topik penelitian. Literatur yang dipelajari meliputi konsep dasar farmakokinetika, model satu kompartemen injeksi dan oral, interaksi obat–protein plasma, sintesis dan degradasi protein plasma, kinetika eliminasi Michaelis–Menten, metode estimasi parameter menggunakan Metode Berbasis Integral, serta metode evaluasi kesalahan menggunakan *Root Mean Square Error* (RMSE). Selain itu, dipelajari pula penelitian-penelitian terdahulu yang berkaitan dengan pemodelan farmakokinetika dan estimasi parameter sebagai dasar dalam penyusunan model dan pelaksanaan penelitian.

2. Analisis

Tahap analisis diawali dengan membentuk model matematika interaksi obat–protein plasma berdasarkan mekanisme farmakokinetika yang dikaji. Model yang dibentuk meliputi model injeksi, model oral, model dengan mempertimbangkan sintesis dan degradasi protein plasma, serta model injeksi dengan eliminasi simultan orde satu dan kinetika eliminasi Michaelis–Menten. Selanjutnya, pada setiap model dilakukan penurunan formulasi Metode Berbasis Integral untuk memperoleh bentuk estimasi parameter. Setelah itu, parameter-parameter model diestimasi menggunakan data teoritis sehingga diperoleh nilai parameter yang akan digunakan pada tahap simulasi.

3. Simulasi

Tahap simulasi dilakukan dengan menyelesaikan model menggunakan parameter hasil estimasi. Simulasi numerik bertujuan untuk menggambarkan dinamika konsentrasi obat bebas, obat terikat, dan protein plasma pada masing-masing model. Selanjutnya, hasil simulasi dibandingkan dengan data teoritis, kemudian dilakukan evaluasi menggunakan nilai *Root Mean Square Error* (RMSE) untuk mengetahui tingkat kesesuaian antara hasil simulasi dan data teoritis serta menilai kinerja metode Metode Berbasis Integral dalam mengestimasi parameter model.

1.6 Sistematika Penulisan

Sistematika penulisan dalam penelitian ini disusun ke dalam lima bab sebagai berikut.

1. BAB I Pendahuluan

Bab ini memuat latar belakang penelitian, rumusan masalah, batasan masalah, tujuan penelitian, metodologi penelitian, dan sistematika penulisan. Bab ini memberikan gambaran umum mengenai permasalahan yang diteliti, tujuan penelitian, serta ruang lingkup pembahasan dalam skripsi.

2. BAB II Landasan Teori

Bab ini berisi teori-teori yang menjadi dasar dalam penelitian, meliputi konsep farmakokinetika, model satu kompartemen injeksi dan oral, protein plasma, interaksi obat–protein plasma, kinetika eliminasi Michaelis–Menten, estimasi parameter menggunakan Metode Berbasis Integral, deret Taylor–Maclaurin, persamaan logistik, dan evaluasi nilai error menggunakan *Root Mean Square Error* (RMSE).

3. BAB III Isi

Bab ini membahas pembentukan model matematika interaksi obat–protein plasma pada beberapa kondisi, yaitu model injeksi, model oral, model dengan mempertimbangkan sintesis dan degradasi protein plasma, serta model injeksi dengan eliminasi simultan orde satu dan kinetika eliminasi Michaelis–Menten. Selain itu, pada setiap model dilakukan penurunan formulasi Metode Berbasis Integral untuk memperoleh estimasi parameter model.

4. BAB IV Implementasi dan Simulasi

Bab ini menyajikan implementasi metode estimasi parameter menggunakan Metode Berbasis Integral pada setiap model yang telah dibentuk. Selanjutnya dilakukan simulasi numerik menggunakan parameter hasil estimasi dan evaluasi hasil simulasi

terhadap data teoritis menggunakan nilai *Root Mean Square Error* (RMSE).

5. **BAB V Kesimpulan dan Saran**

Bab ini berisi kesimpulan yang diperoleh berdasarkan hasil penelitian serta saran yang dapat dijadikan acuan untuk pengembangan penelitian selanjutnya.

