

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Ilmu medis atau dikenal dengan ilmu kedokteran merupakan ilmu kesehatan yang mempelajari tentang cara mempertahankan kesehatan ataupun mengembangkan kondisi sehat setelah didera suatu penyakit dengan memberikan pengobatan ataupun terapi. Ilmu ini berkaitan erat dengan sistem tubuh yang berinteraksi langsung dengan penyakit yang menyerang tubuh serta obat yang diberikannya.

Pengobatan merupakan suatu permasalahan yang dibahas di dalam Al-Qur'an. Pengobatan di dalam Al-Qur'an disebut sebagai Syifa dan menyatakan bahwa fungsi dari Al-Qur'an sebagai obat sebagaimana Allah SWT berfirman dalam QS. Al-Isra ayat 82 [11].

وَنُنَزِّلُ مِنَ الْقُرْآنِ مَا هُوَ شِفَاءٌ وَرَحْمَةٌ لِّلْمُؤْمِنِينَ وَلَا يَرْيَدُ الظَّالِمِينَ إِلَّا خَسَارًا

*“Dan Kami turunkan dari Al-Qur'an (sesuatu) yang menjadi penawar dan rahmat bagi orang yang beriman, sedangkan bagi orang yang zalim (Al-Qur'an itu) hanya akan menambah kerugian.”*

Secara ilmiah pengobatan adalah suatu proses ilmiah yang dilakukan dokter terhadap pasien berdasarkan temuan yang diperolehnya [15]. Suatu obat dianggap penting karena merupakan salah satu cara untuk menyelamatkan hidup manusia dan meningkatkan kesehatan [15]. Selain itu obat memiliki harga yang mahal, berbeda dengan produk lainnya dan pasokan atau penggunaannya perlu ditingkatkan ketika sangat diperlukan. Oleh karena itu, obat perlu dikelola dengan baik dan benar, sehingga efektifitas penggunaan obat yang tepat dapat tercapai.

Farmakokinetika yaitu ilmu yang mempelajari kondisi obat di dalam plasma darah untuk meramalkan efek farmakologis atau toksisitas dari obat. Pada perkembangannya farmakokinetika direpresentasikan oleh model kompartemen yaitu model satu kompartemen dengan rute intravaskuler (Pemberian obat langsung terhadap pembuluh darah), kemudian model satu kompartemen dengan rute ekstrasvaskuler (Pemberian obat tidak langsung terhadap pembuluh darah) [12]. Model dua kompartemen intravaskuler dan ekstrasvaskuler [20].

Pembahasan mengenai model kompartemen telah banyak dibahas salah satunya oleh Umbreen Fatima *et.all* [3] dan Moitri Sen *et.all* [19]. Artikel tersebut masing-masing membahas terkait model kompartemen, namun pada artikel Um-

breen Fatima [3] hanya membahas tentang analisis numerik model *SLBQRS* dengan menggunakan beberapa metode. Metode yang digunakan yaitu metode *non-standard finite difference* (NSFD), *forward Euler finite difference* (FD) dan *Runge-Kutta finite difference method of order 4* (RK-4). Selain itu, analisis untuk kestabilan dan kekonvergenan skema numerik ditentukan pada artikel tersebut. Sedangkan pada artikel Moitri Sen [19] membahas analisis bifurkasi model predator-prey dengan menerapkan efek allee. Pada artikelnya diperlihatkan adanya populasi *cycles* (berosilasi) akibat efek alle pada rasio ketergantungan model predator-prey.

Penelitian yang telah dilakukan oleh Alan Talevi membahas masalah farmakokinetika dalam model kompartemen. Solusi model diperoleh tidak dalam waktu total tetapi menggunakan fungsi bateman. Penelitiannya hanya membahas tentang paparan obat didalam plasma darah [23]. Berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Edward R. Garrett [4] pada tahun 1994 yang menjelaskan tentang karakteristik model satu kompartemen dengan invasi orde pertama dan eliminasi orde pertama.

Ruang lingkup penelitian ini mengembangkan kajian studi literatur. Studi literatur mengkaji model satu kompartemen infusi intermitten intravena yang dilakukan oleh Michalakis Savva pada artikel yang berjudul "*A Mathematical Treatment of Multiple Intermittent Intravenous Infusion in a One-Compartment Model*" [16] dan "*A Reevaluation of Prazosin Pharmacokinetics in a Two-Compartment Model, the Apparent Volume of Distribution and Comparative Simulations in the One-Compartment Model*" [18].

Model rute intravena secara infusi direpresentasikan sebagai model satu kompartemen infusi intravena. Penelitian ini pernah dilakukan oleh Michalakis Savva [16] yang menjelaskan tentang model satu kompartemen farmakokinetika. Penelitiannya terdapat pengembangan yaitu pemberian dosis berulang *intermittent* infusi intravena yang dinyatakan sebagai fungsi yang dipengaruhi oleh variabel waktu. Pemberian dosis muatan, *Area Under Curve* (AUC) serta membuat simulasi dari model tersebut dipaparkan di dalam penelitiannya. Penelitiannya berlanjut untuk model dua kompartemen pemberian infusi intravena dan menerapkan *intermittent* [17]. Sebuah penelitian lainnya dilakukan hal yang sama namun untuk pemberian secara oral [18], kemudian dianalisis solusi eksplisit konsentrasi obat dan AUC. Model yang digunakan adalah model satu dan dua kompartemen.

Rute pemberian obat secara oral dapat direpresentasikan sebagai model farmakokinetika satu dan dua kompartemen. Rute oral ini tidak satu obat saja yang masuk ke dalam tubuh, tetapi dapat diberikan jumlah obat yang lebih dari satu. Pemberian obat dalam jumlah yang banyak memiliki tujuan agar pengobatan lebih

efektif dan tepat sasaran ketika pasien memiliki penyakit yang kompleks.

Pemberian obat dalam jumlah banyak mengakibatkan adanya interaksi obat, sehingga menimbulkan efek terhadap dinamika obat di dalam plasma darah. Interaksi obat merupakan efek samping yang terjadi akibat pemberian obat bersamaan dengan senyawa lain yang dapat mengubah absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi [15]. Interaksi obat sering terjadi pada penggunaan beberapa obat yang digunakan untuk mencapai tujuan terapi yang diinginkan atau mengobati penyakit yang diderita pasien.

Berdasarkan latar belakang tersebut, penulis tertarik untuk membangun model interaksi farmakokinetika serta menentukan estimasi nilai parameter pada model farmakokinetika dengan adanya interaksi obat. Sehingga penulis akan membuat skripsi yang berjudul “Estimasi Parameter Model Interaksi Farmakokinetika Satu dan Dua Kompartemen Pemberian Obat Ekstravaskuler”.

## **1.2. Rumusan Masalah**

Masalah bidang medis tentu sangat banyak dan kompleks. Akan tetapi pembahasan pada skripsi ini hanya menyangkut dua masalah utama. Masalah pertama yaitu dinamika obat di dalam plasma darah dengan pemberian dua buah obat secara bersamaan melalui oral belum direpresentasikan dalam bahasa matematika. Pada umumnya, model satu dan dua kompartemen tidak memperhatikan interaksi obat [16, 20, 21] yang disebabkan oleh pemberian obat lebih dari satu. Kedua, interaksi obat memiliki pengaruh terhadap dinamika obat di dalam plasma darah, salah satunya dapat mempengaruhi nilai parameter model farmakokinetika [13].

## **1.3. Batasan Masalah**

Penelitian ini masih bersifat umum, untuk menjaga penelitian agar tidak menyimpang dari tujuan yang ingin diperoleh, maka ditentukan beberapa batasan masalah antara lain rute pemberian dilakukan secara ekstravaskuler melalui oral. Dua Buah obat diberikan secara bersamaan dan terdapat laju interaksi yang mempengaruhi salah satu obat. Parameter yang diestimasi adalah koefisien laju eliminasi dan koefisien laju absorpsi.

## **1.4. Tujuan Penelitian**

Berdasarkan rumusan masalah yang telah dipaparkan, maka tujuan dari penelitian skripsi ini adalah membangun model farmakokinetika satu dan dua kompartemen dengan adanya interaksi obat, mengkaji nilai parameter laju absorpsi dan laju eliminasi, memperoleh hasil estimasi dengan beberapa metode seperti metode selisih kuadrat terkecil, metode Residual, metode Wagner-Nelson, dan metode Loo-Riegelman [21], serta mensimulasikan solusi estimasi berdasarkan hasil estimasi

parameter dengan bantuan komputer.

## **1.5. Metode Penelitian**

Metode penelitian yang digunakan untuk membantu dalam penelitian skripsi ini adalah sebagai berikut:

### **1. Studi Literatur**

Studi Literatur merupakan tahap untuk mengumpulkan data, materi, dan informasi mengenai model yang merepresentasikan masalah farmakokinetika dari berbagai sumber, diantaranya buku, jurnal, artikel, dan lain sebagainya.

### **2. Estimasi**

Pada tahap ini, penulis mengkaji dan menganalisis hasil dari tahap Studi Literatur sesuai dengan masalah yang dipilih dalam Skripsi ini. Kemudian pada tahap ini, menentukan estimasi parameter pada model interaksi farmakokinetika dengan beberapa metode yang ada.

### **3. Simulasi**

Pada tahap ini penulis melakukan simulasi model interaksi farmakokinetika satu dan dua kompartemen dengan menggunakan data sampel. Kemudian dari hasil simulasi tersebut mendapatkan error untuk memvalidasi hasil estimasi terbaik.

## **1.6. Sistematika Penulisan**

Skripsi ini membahas tentang dinamika konsentrasi obat di dalam plasma darah ketika dua buah obat diberikan secara bersamaan melalui oral. Bab 1 meliputi latar belakang masalah yang menjadi alasan pemilihan topik pada skripsi ini, rumusan masalah menjabarkan permasalahan yang harus diselesaikan, batasan masalah merupakan penyempitan masalah dari suatu aspek permasalahan umum, tujuan penulisan, dan sistematika penulisan. Selanjutnya Bab 2 menguraikan dasar teori yang akan digunakan dalam skripsi ini, yang meliputi farmakokinetika, model kompartemen, metode analitik dan estimasi parameter model interaksi farmakokinetika. Teori dasar tersebut merupakan pendukung yang mendasari masalah dari skripsi ini.

Model satu dan dua kompartemen pemberian ektravaskuler melalui oral dengan memperhatikan interaksi obat dibahas pada Bab 3. Fenomena interaksi farmakokinetika direpresentasikan dalam model interaksi farmakokinetika satu dan dua kompartemen pemberian ektravaskuler melalui oral. Parameter konstanta laju absorpsi dan konstanta laju eliminasi diestimasi dengan beberapa metode yaitu metode residual, metode wagner-nelson, dan metode loo-riegelmann. Sementara

itu, simulasi dan implementasi model interaksi satu dan dua kompartemen dibahas pada Bab 4. Pembahasan pada Bab 3 diimplementasikan terhadap suatu kasus interaksi farmakokinetika.

Untuk bahasan terakhir Bab 5 berisi kesimpulan yang diambil dari uraian-uraian berdasarkan analisis pada skripsi ini dan tujuan yang ingin dicapai. Selain itu, diberikan saran untuk pengembangan kasus lebih jauh lagi terhadap topik pada skripsi ini.

