

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Farmakokinetika adalah ilmu medis yang mempelajari secara khusus perubahan jumlah obat dalam tubuh sebagai fungsi dan waktu [1]. Dalam studi farmakokinetika, fenomena penyerapan, distribusi, dan eliminasi obat dianalisis secara kuantitatif sebagai topik utama [2, 3]. Dalam penelitian farmakokinetika, berbagai model matematika dibuat untuk menjelaskan perjalanan obat di dalam tubuh sebagai hasil dari pengembangan penelitian [4].

Dalam prakteknya, farmakokinetika menciptakan model-model yang memungkinkan dan yang sesuai untuk suatu obat setelah diberikan kepada pasien. Farmakokinetika model kompartemental telah berkembang menjadi beberapa jenis, antara lain model satu kompartemen melalui rute intravaskular dan rute ekstravaskular dan model dua kompartemen melalui rute intravaskular maupun rute ekstravaskular. Rute intravaskular mengacu pada pemberian obat secara langsung ke dalam sistem peredaran darah, biasanya melalui suntikan langsung ke vena. Ini memungkinkan obat untuk langsung mencapai aliran darah dan segera didistribusikan ke seluruh tubuh. Sementara itu, rute ekstravaskular mengacu pada pemberian obat di luar sistem peredaran darah, yang berarti obat diberikan ke jaringan, organ, atau ruang tubuh yang terletak di luar pembuluh darah. Pada rute ekstravaskular ini biasanya obat dimasukkan secara oral atau melalui mulut [5]. Selain itu, pada rute ekstravaskular terdapat pemberian obat secara perkutan yang merupakan salah satu metode pemberian obat melalui kulit. Obat yang diberikan secara perkutan biasanya berbentuk krim, salep, gel, atau patch transdermal yang ditempatkan langsung pada permukaan kulit [5].

Model kompartemental merupakan model matematis yang digunakan untuk menghasilkan persamaan-persamaan yang menjelaskan proses dinamika obat seperti absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi suatu obat di dalam tubuh. Model merupakan sebuah pendekatan matematis sehingga tidak merepresentasikan pembagian tubuh secara anatomis, melainkan didasarkan pada kecepatan aliran

darah dan afinitas obat [6]. Untuk mengetahui dinamika maupun karakteristik dari obat yang masuk ke dalam tubuh, perlu dilakukan sebuah pemodelan yang merepresentasikan tubuh sebagai suatu sistem kompartemen.

Pembahasan mengenai model kompartemental pada farmakokinetika telah banyak dibahas, salah satunya oleh I. Mahmood membahas terkait estimasi parameter laju penyerapan setelah pemberian oral dengan metode Wagner-Nelson, Loo-Riegelman, dan momen statistik [7] dan T. Bjornsson membahas estimasi parameter farmakokinetika untuk simulasi rangkain waktu konsentrasi obat setelah pemberian oral [8]. Selain pada artikel tersebut, pembahasan mengenai farmakokinetika juga terdapat pada buku L. Shargel [9] dan M. Gibaldi [10] yang telah membahas estimasi parameter laju eliminasi dan laju absorpsi pada model kompartemen.

Estimasi parameter model dua kompartemen dengan pemberian obat secara oral sebelumnya telah dibahas pada kajian studi literatur dan pada jurnal utama yang ditulis oleh Ye Zeng, Jianxiong Liu dan lainnya dengan judul *A New Method for the Estimation of Absorption Rate Constant in Two-Compartment Model by Extravascular Administration* [11]. Artikel ini membahas metode-metode apa saja yang dapat digunakan untuk mengestimasi parameter pada model kompartemen farmakokinetika dan membandingkan metode mana yang lebih baik dalam mengestimasi parameter model kompartemen.

Model satu kompartemen sering digunakan dalam farmakokinetika untuk menggambarkan distribusi obat di dalam tubuh. Pada model tersebut, tubuh dianggap terdiri dari satu kompartemen tunggal atau kompartemen sentral di mana obat didistribusikan dan akan dieliminasi pada kompartemen sentral. Sedangkan model dua kompartemen dianggap menggambarkan proses dinamika obat yang lebih baik karena model dua kompartemen membagi tubuh menjadi dua area utama, yaitu kompartemen sentral dan kompartemen perifer. Kompartemen sentral adalah bagian dari tubuh di mana obat dianggap langsung mencapai dan segera didistribusikan setelah masuk ke dalam sirkulasi sistemik. Ini mencakup plasma darah dan organ-organ dengan aliran darah yang cepat, seperti jantung, hati, ginjal, dan paru-paru. Sedangkan, kompartemen perifer adalah bagian dari tubuh di mana obat terdistribusi lebih lambat dan mungkin tidak langsung mencapai konsentrasi tinggi. Ini mencakup jaringan-jaringan seperti lemak, otot, dan kulit yang memiliki aliran darah lebih lambat dibandingkan kompartemen sentral. Model ini dapat memberikan gambaran yang lebih realistis mengenai distribusi obat dibandingkan model satu kompartemen. Obat yang diberikan ke dalam tubuh akan didistribusikan antara kedua kompartemen dan akan dihilangkan dari tubuh melalui proses eliminasi

[12]. Eliminasi obat umumnya terjadi pada kompartemen sentral melalui organ vital yaitu ginjal, biasanya obat akan dikeluarkan melalui urine. Dalam beberapa kasus, obat juga dapat dieliminasi pada kompartemen perifer melalui jaringan seperti kulit. Obat akan dieliminasi dengan keringat melalui kulit. Menambahkan dua laju eliminasi dalam model dapat meningkatkan kompleksitas dan akurasi model [9]. Oleh karena itu, model dua kompartemen dengan dua laju eliminasi menjadi penting untuk menggambarkan proses eliminasi yang lebih kompleks dan realistis tentang dinamika obat dalam tubuh.

Pemberian obat melalui rute ekstravaskular atau secara oral dapat dilakukan pada model satu kompartemen ataupun model dua kompartemen. Pemberian obat secara oral ini dapat memasukkan obat ke dalam tubuh sebanyak satu obat atau lebih dari satu. Dengan pemberian obat ke dalam tubuh secara oral lebih banyak atau lebih dari satu obat dapat membuat pengobatan lebih efektif dan tepat sasaran ketika seorang pasien mempunyai penyakit yang lebih kompleks. Pemberian lebih dari satu obat ke dalam tubuh dalam waktu yang bersamaan dapat menyebabkan adanya lebih dari satu laju penyerapan pada suatu model. Jika dua obat diberikan ke dalam tubuh dalam waktu yang bersamaan dengan terdapat dua nilai laju penyerapan yang sama dapat terjadi jika obat-obatan tersebut bersaing untuk proses penyerapan.

Dalam estimasi parameter model kompartemen farmakokinetika terdapat beberapa metode yang dapat digunakan yaitu metode Wagner-Nelson dan metode Loo-Riegelman [12]. Metode Wagner-Nelson umumnya dikembangkan dalam analisis estimasi parameter pada model satu kompartemen farmakokinetika dikarenakan pada model satu kompartemen hanya terdapat data konsentrasi obat pada kompartemen sentral. Sedangkan pada model dua kompartemen biasanya digunakan metode Loo-Riegelman untuk menentukan data konsentrasi obat pada kompartemen perifer [13]. Namun estimasi parameter pada model dua kompartemen juga dapat dilakukan menggunakan metode Wagner-Nelson. Keunggulan dari metode Wagner-Nelson ini yaitu lebih sederhana dan dapat menggunakan data yang sudah ada. Metode ini biasanya digunakan untuk memperkirakan parameter farmakokinetika dan menghitung fraksi obat yang diserap ke dalam sistem sirkulasi tubuh yang diambil dari data konsentrasi plasma obat yang diukur pada interval waktu yang terbatas [14]. Selain itu, untuk menentukan laju eliminasi dapat menggunakan metode klasik atau metode selisih kuadrat terkecil [15] dan untuk menentukan laju distribusi obat dapat menggunakan residual [16]. Pada penelitian ini juga terdapat simulasi untuk memperoleh hasil estimasi model dua kompartemen dengan bantuan *software Scilab* versi 6.6.1. Berdasarkan hasil estimasi akan diperoleh nilai

error dengan menggunakan *root mean square error (RMSE)*.

Berdasarkan latar belakang yang telah dijelaskan, penulis tertarik untuk menulis penelitian skripsi ini dengan judul **”Estimasi Parameter Model Farmakokinetika Dua Kompartemen dengan Laju Eliminasi Ganda untuk Pemberian Obat secara Oral”**.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah disampaikan diatas, maka dapat diperoleh rumusan masalah sebagai berikut:

1. Bagaimana konstruksi model farmakokinetika dua kompartemen dengan satu laju eliminasi?
2. Bagaimana konstruksi model farmakokinetika dua kompartemen dengan dua laju eliminasi?
3. Bagaimana estimasi parameter model farmakokinetika dua kompartemen dengan satu laju eliminasi dan model farmakokinetika dua kompartemen dengan dua laju eliminasi menggunakan metode Wagner-Nelson?

1.3 Batasan Masalah

1. Konstruksi model dua kompartemen farmakokinetika dengan rute ek-stavaskular pemberian obat secara oral.
2. Terdapat pemberian obat secara oral ke dalam tubuh sebanyak dua obat dalam waktu yang bersamaan.
3. Terdapat dua konstruksi model dua kompartemen dengan pemberian laju eliminasi yang berbeda.

1.4 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah yang ada, maka tujuan dari penelitian ini sebagai berikut:

1. Membuat konstruksi model dua kompartemen farmakokinetika dengan pemberian obat sebanyak dua obat dengan adanya satu laju eliminai pada model.
2. Membuat konstruksi model dua kompartemen farmakokinetika dengan pemberian obat sebanyak dua obat dengan adanya dua laju eliminai pada model.

3. Mengetahui nilai dan dapat menganalisis hasil estimasi parameter pada model dua kompartemen farmakokinetika.

1.5 Metodologi Penelitian

1. Studi Literatur

Pada tahap ini dilakukan tahapan mencari referensi yang dibutuhkan untuk mendukung tugas akhir yang berkaitan dengan model farmakokinetika dan estimasi parameter sebagai penunjang penelitian yang akan dikaji. Studi literatur ini diperoleh dari buku, jurnal, artikel dan lain sebagainya.

2. Analisis

Pada tahap ini penulis melakukan konstruksi model farmakokinetika dua kompartemen dan menganalisis estimasi parameter pada model farmakokinetika dua kompartemen dengan laju eliminasi untuk pemberian obat secara oral dengan menggunakan metode Wagner-Nelson.

3. Simulasi

Pada tahap ini dilakukan simulasi terhadap estimasi parameter model farmakokinetika dua kompartemen dengan bantuan *software Scilab* versi 6.6.1.

1.6 Sistematika Penulisan

Penulisan skripsi ini terdiri dari lima bab, dengan rincian sebagai berikut:

BAB I PENDAHULUAN

Bagian ini merupakan pendahuluan yang terdiri dari latar belakang masalah, rumusan masalah, batasan masalah, tujuan penelitian, ruang lingkup penelitian, dan sistematika penulisan.

BAB II LANDASAN TEORI

Bagian ini berisi teori-teori yang mendukung penelitian. Teori yang dibahas di antaranya mengenai farmakokinetika, model kompartemen, metode selisih kuadrat terkecil, residual, deret Mac Laurin transformasi laplace, metode Wagner-Nelson.

BAB III ESTIMASI PARAMETER MODEL DUA KOMPARTEMEN

Bagian ini merupakan bagian inti dari penelitian, mengestimasi model farmakokinetika dua kompartemen dengan laju eliminasi ganda untuk pemberian obat secara oral.

BAB IV INTERPRETASI DAN SIMULASI

Bagian ini melakukan interpretasi dan simulasi estimasi parameter model farmakokinetika dua kompartemen untuk pmeberian obat secara oral.

BAB V KESIMPULAN DAN SARAN

Bagian ini merupakan penutup yang berisi kesimpulan dari hasil estimasi parameter model farmakokinetika dua kompartemen untuk pemberian obat secara oral, serta saran untuk pengembangan penelitian selanjutnya atau sebagai pembandingan terhadap hasil yang sudah didapatkan.

