

PENGEMBANGAN PERANGKAT LUNAK SIMULASI KOMPUTER SEBAGAI ALAT BANTU DALAM ANALISIS FARMAKOKINETIK

Bevina D. Handari¹, Joshita Djajadisastra², dan Denny Riama Silaban¹

1. Departemen Matematika, FMIPA, Universitas Indonesia, Gedung D, Depok 16424, Indonesia

2. Departemen Farmasi, FMIPA, Universitas Indonesia, Gedung G, Depok 16424, Indonesia

E-mail: bevina1@ui.edu

Abstrak

Penelitian ini menggunakan model kompartemen model *mammillary*, satu dan dua kompartemen dengan pemberian satu jenis obat secara oral dan intravena. Model matematika yang dibentuk dari model farmakokinetik berupa persamaan diferensial. Solusi persamaan diferensial berupa variabel dan parameter farmakokinetik dapat diperoleh dengan metode matematika dan numerik seperti transformasi Laplace, residual, prinsip superposisi, dan metode-metode pemecahan lain pada persamaan diferensial. Untuk mengatasi kendala perhitungan manual dalam menyelesaikan persamaan diferensial dan membantu visualisasi dinamika obat dalam bentuk grafik, dibangun perangkat lunak simulasi komputer dengan bahasa *Visual Basic*. Hasil simulasi menunjukkan bahwa suatu data sampel plasma dapat ditentukan apakah pemberian secara oral atau injeksi dan memiliki kecenderungan mengikuti salah satu asumsi tubuh sebagai satu atau dua kompartemen. Jika diberikan data urin, perangkat lunak baru dapat menguji untuk data yang mengikuti asumsi tubuh 1 kompartemen. Data urin tersebut dapat dibedakan mana yang diberikan secara injeksi atau oral. Hasil simulasi mengisyaratkan bahwa variabel dan parameter farmakokinetik yang dihasilkan akan lebih bersifat individual.

Abstract

The Development of a Computer Simulation Software as a Tool in Pharmacokinetics Analysis. This research uses *mammillary* model (one compartment and two compartments) as compartment model in which a single drug administration is given via oral and intravenous. Mathematical modeling in differential equations can be derived from a pharmacokinetics model. The solutions are pharmacokinetics variables and parameters that can be solved using some mathematical and numerical methods such as Laplace transformation, residual method, superposition principle, trapezoidal rule and some solving methods in differential equations. To overcome manual calculation and to visualize a drug's dynamics in the graph form, a computer simulation software based on *Visual Basic* has been built. The simulation results show that any particular sample data plasma can be checked whether it is given orally or injection and has a tendency to be compatible with an assumption of one compartment or two compartments. For urin data, the software capability is still limited only for one compartment. However, it can be checked if the corresponding data is given via oral or injection. So the simulations show that pharmacokinetics variables and parameters will have individual effects.

Keywords: pharmacokinetics, mammillary model, pharmacokinetics model, residual method

1. Pendahuluan

Farmakokinetik adalah ilmu yang mempelajari dinamika obat dan jumlah metabolit pada cairan, jaringan, dan organ-organ pelepasan tubuh, serta hubungannya dengan matematika yang dibutuhkan guna pengembangan model farmakokinetik hingga diperoleh interpretasi dari data yang ada. Analisis farmakokinetik obat dibutuhkan untuk memperoleh informasi tentang kinetika absorpsi, distribusi dan eliminasi obat [1]. Selain itu analisis ini juga merupakan pendekatan untuk mengoptimalkan penggunaan obat dalam pengobatan pasien secara individual.

Model farmakokinetik adalah model yang dirancang untuk menggambarkan dinamika obat di dalam tubuh. Dari model farmakokinetik dapat dikembangkan model matematika berupa persamaan differensial yang dapat mendeskripsikan dinamika obat di dalam tubuh. Namun demikian, tubuh manusia terdiri dari jaringan-jaringan yang sangat kompleks sehingga sangat sulit untuk dimodelkan. Karena itu dalam model farmakokinetik dibutuhkan suatu penyederhanaan model yang cukup representatif untuk menggambarkan dinamika tersebut, antara lain adalah model kompartemen. Hingga saat ini model kompartemen masih merupakan tulang punggung dari farmakokinetik [2]. Lebih lanjut, penelitian ini menggunakan model *mammillary* untuk model kompartemen, yaitu satu dan dua kompartemen [1].

Model satu kompartemen mengasumsikan tubuh berada dalam keadaan yang homogen dan obat terdistribusi cepat secara merata. Model dua kompartemen mengasumsikan tubuh terdiri atas sebuah kompartemen pusat (kompartemen dengan distribusi cepat) dan sebuah kompartemen *peripheral* (kompartemen dengan distribusi yang lebih lambat).

Penelitian ini bertujuan untuk mempelajari dinamika satu jenis obat di dalam tubuh jika tubuh diasumsikan atas satu dan dua kompartemen dengan pemberian obat secara oral dan intravena (injeksi dan infusi) baik dosis tunggal atau berulang. Namun pada makalah ini pembahasan hanya dibatasi pada obat dosis tunggal dengan pemberian secara oral dan injeksi. Sebagai data digunakan data sampel plasma dan urin yang mengacu pada Gibaldi dan Perrier [3]. Pertama, akan ditentukan cara pemberian obat yang digunakan (apakah secara oral atau injeksi) berdasarkan data sampel plasma dan urin. Kedua, akan ditentukan asumsi tubuh apa yang paling sesuai dengan data-data tersebut. Perhitungan variabel dan parameter farmakokinetik yang lain dapat dilihat pada Handari dkk. [4]. Dengan adanya kendala perhitungan manual dalam analisis farmakokinetik karena begitu banyaknya variabel dan parameter farmakokinetik yang dibutuhkan maka dibangun suatu alat bantu perangkat lunak simulasi komputer dengan bahasa *Visual Basic*.

2. Metode Penelitian

Secara garis besar, metode penelitian yang dilakukan dapat dibagi atas 7 (tujuh) tahap, yaitu studi pustaka, diskusi interdisiplin, menentukan model matematika, verifikasi parameter, perancangan perangkat lunak, implementasi, uji coba perangkat lunak.

Pada tahap ini ditentukan *grand design* penelitian termasuk pengumpulan data penelitian. Dari *grand desain* penelitian ditentukan bahwa fokus penelitian adalah 5 subtopik bahasan, yaitu: model farmakokinetik satu dan dua kompartemen, masing-masing dengan cara pemasukan obat secara oral dan intravena dan bioavailabilitas. Makalah ini hanya membahas empat subtopik yang pertama dengan pemberian oral dan injeksi.

Pada tahap penentuan model matematika dilakukan pembahasan mengenai model matematika, berbentuk persamaan differensial, yang terkait dengan model farmakokinetik. Solusi persamaan diferensial melibatkan parameter-parameter farmakokinetik. Karena itu, ditentukan pula asumsi-asumsi yang diperlukan serta metode-metode matematika dan numerik sebagai alat bantu dalam menyelesaikan model matematika tersebut [5-9].

Dengan menggunakan metode-metode matematika dan numerik, ditentukan parameter-parameter farmakokinetik yang dibutuhkan. Selain itu dirancang suatu bagan farmakokinetik yang dapat memberikan gambaran secara umum solusi apa saja yang dapat ditentukan secara teoritis maupun yang dapat diperoleh berdasarkan data sampel yang tersedia. Ke dua bagan farmakokinetik tersebut dapat dilihat pada Handari dkk. [4]. Solusi dapat berupa parameter maupun variabel farmakokinetik.

Kemudian dilakukan perancangan awal perangkat lunak untuk menetapkan perangkat lunak/bahasa pemrograman yang digunakan. Perangkat lunak aplikasi dibangun menggunakan *Visual Basic* yang dapat di kompilasi menjadi suatu program yang dapat dijalankan tanpa harus memiliki perangkat lunak kompilasi. Dengan demikian perangkat lunak aplikasi tersebut dapat di-*instal* dan dijalankan disembarang komputer personal. Aplikasi ini nantinya dapat digunakan sebagai alat bantu yang memiliki antar muka berbasis *Microsoft Windows* dengan fitur modul entri data yang bersifat interaktif, *output* baik berupa grafik maupun tabel, dan demo.

Data diimplementasikan pada perangkat lunak aplikasi yang dibangun. Hasil implementasi akan dibandingkan dengan sumber acuan.

Kemudian dilakukan verifikasi dan uji coba perangkat lunak aplikasi. Verifikasi dilakukan pada setiap modul yang tersedia dengan menggunakan semua data yang tersedia. Melakukan verifikasi ulang terhadap kebutuhan pengguna dan melakukan perbaikan dari kekurangan yang ada.

3. Hasil dan Pembahasan

Penelitian ini menggunakan data sampel plasma yang mewakili semua subtopik namun untuk data sampel urin hanya untuk tubuh yang diasumsikan terdiri dari satu kompartemen. Pembahasan diawali dengan pengujian data sampel plasma yang dilanjutkan dengan data sampel urin.

Berdasarkan data sampel plasma dapat dibedakan apakah obat diberikan melalui oral atau injeksi (IV bolus). Setelah obat diberikan melalui oral, obat masuk ke dalam tubuh dan mengalami proses absorpsi, distribusi, dan eliminasi. Absorpsi adalah proses pengambilan obat dari tempat penggunaan obat ke dalam sirkulasi sistemik. Jika obat mencapai sirkulasi sistemik, maka konsentrasi obat dalam plasma akan naik sampai maksimum, setelah itu konsentrasi obat menurun karena absorpsi bukanlah proses yang dominan lagi. Data sampel plasma dan hasil simulasi ditunjukkan pada tampilan perangkat lunak pada Gambar 1.

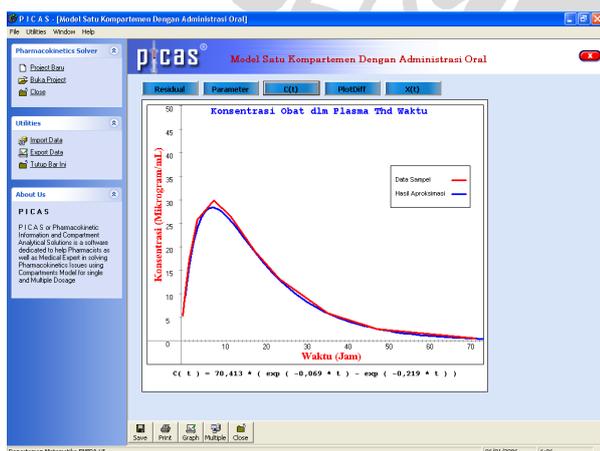
Jika obat diberikan melalui injeksi, maka obat tidak melalui proses absorpsi karena diasumsikan obat langsung masuk melalui pembuluh darah sehingga konsentrasi obat dalam darah akan langsung tinggi dalam waktu singkat. Hal ini dapat dilihat pada tampilan perangkat lunak pada Gambar 2.

Setelah dapat dibedakan data sampel plasma berdasarkan cara pemberian obat, langkah selanjutnya adalah menentukan kecenderungan data sampel plasma tersebut untuk mengikuti salah satu asumsi tubuh yang digunakan, yakni asumsi tubuh dengan satu atau dua kompartemen. Penentuan ini sangat penting karena untuk setiap asumsi dengan pemberian obat tertentu akan menghasilkan variabel dan parameter farmakokinetik yang berbeda.

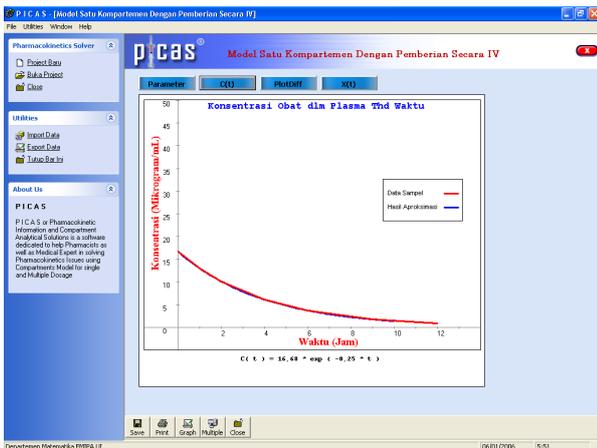
Untuk menjawab pertanyaan tersebut akan dibahas terlebih dahulu sebuah metode matematika berikut. Metode residual adalah metode yang umum digunakan untuk mengestimasi parameter-parameter farmako-kinetik dari data konsentrasi obat dalam plasma dan data urin. Metode ini disebut juga metode *feathering*. Berikut akan ditunjukkan langkah-langkah metode residual untuk data sampel plasma jika pemberian obat secara oral dan asumsi tubuh dua kompartemen (pemilihan ini didasarkan atas kompleksitas yang paling tinggi diantara metode residual dari subtopik yang lain).

Konsentrasi obat dalam plasma yang diberikan secara oral pada kompartemen pusat memenuhi persamaan

(1)



Gambar 1. Data sampel plasma oral dan hasil simulasi



Gambar 2. Data sampel plasma injeksi dan hasil simulasi

dengan parameter-parameter β , α , k_a , L , M , N akan ditentukan dengan metode residual.

Kemudian ditentukan 2 parameter pertama, yaitu β dan M . Karena digunakan asumsi bahwa $\beta < \alpha < k_a$ maka untuk t yang cukup besar, suku dominan pada persamaan (1) adalah persamaan (1) akan menjadi

$$(2)$$

Persamaan (2) dalam bentuk logaritma natural adalah:

$$(3)$$

Persamaan (3) menggambarkan fase linier dari kurva data logaritma natural konsentrasi obat dalam plasma terhadap waktu. Kemiringan fase linier dari kurva ini adalah $-\beta$, dan ketika diekstrapolasi terhadap waktu $t=0$ kurva linier akan berpotongan dengan sumbu y di titik dan dapat diperoleh parameter β dan M .

Bentuk persamaan yang menggambarkan konsentrasi residual terhadap waktu () diperoleh dengan mengurangi persamaan (2) dengan persamaan (1), yaitu:

$$(4)$$

Plot data konsentrasi residual positif terhadap waktu membentuk kurva bieksponensial, dengan asumsi $\alpha < k_a$ maka untuk yang cukup besar suku yang dominan dari persamaan (4) adalah sehingga persamaan 4 menjadi:

$$(5)$$

Dalam bentuk logaritma natural, diperoleh

Persamaan ini menggambarkan fase linier dari kurva residual plot kurva $\ln C_{r1}$ terhadap waktu, dengan kemiringan $-\alpha$. Kemudian dengan melakukan ekstrapolasi terhadap waktu $t=0$ kurva linier akan berpotongan dengan sumbu y di titik $\ln L$. Parameter α dan L dapat diperoleh.

Bentuk persamaan konsentrasi residual kedua (C_{r2}) yang diperoleh dengan mengurangi persamaan (4) dengan persamaan (5) menjadi:

dan persamaan tersebut dapat ditulis sebagai

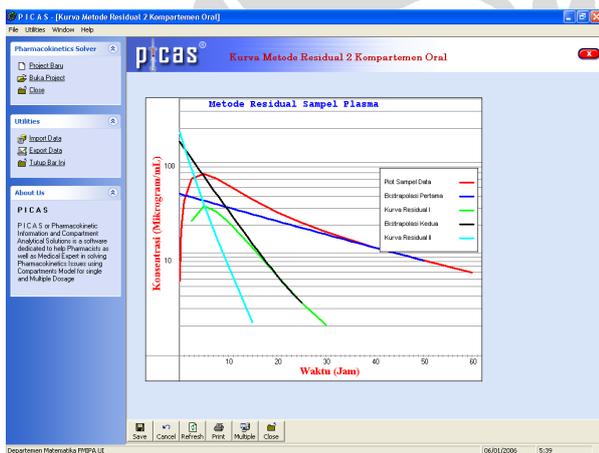
Kurva logaritma natural C_{r2} terhadap waktu akan membentuk garis lurus dengan kemiringan $-k_a$ dan berpotongan dengan sumbu y di titik $\ln(-N)$. Parameter k_a dan N dapat diperoleh. Jadi metode residual dapat mengestimasi secara berturut-turut parameter-parameter farmakokinetik β , M , α , L , k_a dan N . Metode residual pada perangkat lunak diperlihatkan dalam Gambar 3.

Setelah data sampel plasma dapat dibedakan menurut cara pemberian obatnya, kemudian akan dibahas apakah data tersebut mengikuti asumsi tubuh satu atau dua kompartemen. Berikut ini akan dibahas persamaan konsentrasi obat dalam plasma dari setiap subtopik bahasan dan mengetahui metode residual yang terkait dengan kompartemen tertentu dapat diaplikasikan pada persamaan tersebut.

Konsentrasi obat dosis tunggal dalam plasma $C(t)$ yang diberikan secara oral dengan asumsi tubuh memenuhi satu kompartemen dapat dinyatakan sebagai:

(6)

Dari persamaan (6), konsentrasi obat dalam plasma pada saat t bergantung terhadap fraksi obat t erabsorpsi (F),



Gambar 3. Metode residual dua kompartemen oral

dosis obat (X_0), konstanta laju absorpsi (k_a), konstanta laju eliminasi (k_{el}), dan volume plasma (V).

Kemudian harus ditentukan parameter k_a dan k_{el} dengan metode residual. Jika dibandingkan persamaan 6 dengan persamaan 1 maka persamaan 6 hanya mengandung 2 suku eksponensial dan 2 koefisien. Berarti jika metode residual di atas (metode residual untuk 2 kompartemen) diaplikasikan pada persamaan 6, langkah untuk menentukan k_a dan N tidak dapat berjalan dan pada perangkat lunak akan keluar pesan *data yang anda masukkan tidak memenuhi dua kompartemen*. Berarti hingga tahap ini sudah dapat ditentukan bahwa data sampel plasma yang diberikan secara oral memenuhi tubuh dengan asumsi satu kompartemen.

Konsentrasi obat dosis tunggal dalam plasma $C(t)$ yang diberikan secara injeksi dengan asumsi tubuh memenuhi satu kompartemen dinyatakan sebagai

(7)

dengan C_0 merupakan konsentrasi obat awal (dosis). Untuk menentukan parameter k_{el} maka persamaan 7 diubah ke dalam bentuk logaritma hingga dapat direpresentasikan ke dalam grafik linier semilog dan parameter dapat diperoleh. Dengan kata lain pada subtopik ini tidak dibutuhkan metode residual. Jika metode residual tetap digunakan (pengujian

dua kompartemen dilakukan) maka pada program akan keluar pesan *data yang anda masukkan tidak memenuhi dua kompartemen*, berarti data sampel plasma yang diberikan secara injeksi memenuhi asumsi satu kompartemen.

Konsentrasi obat dosis tunggal dalam kompartemen pusat $C(t)$ yang diberikan secara oral dengan asumsi tubuh memenuhi dua kompartemen dinyatakan sebagai:

(8)

dengan asumsi $\alpha > \beta$. Persamaan 8 dapat dinyatakan sebagai persamaan 1. Jika persamaan ini diaplikasikan metode residual untuk satu kompartemen (dilakukan pengujian satu kompartemen) maka langkah penentuan k_a dan N tidak ada dalam prosedur, dan pada program akan keluar pesan *data yang anda masukkan tidak memenuhi satu kompartemen*.

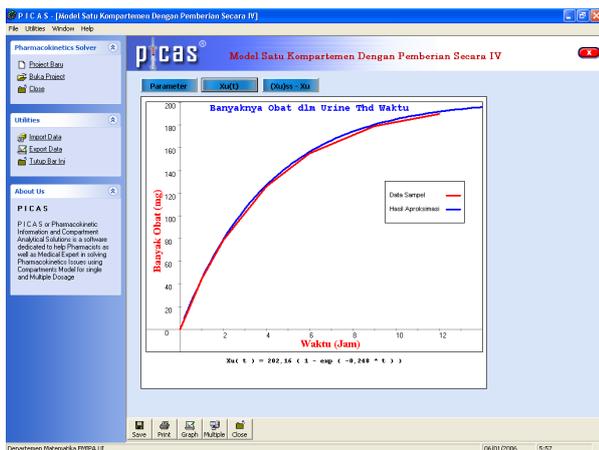
Konsentrasi obat dosis tunggal dalam plasma $C(t)$ yang diberikan secara injeksi dengan asumsi tubuh memenuhi dua kompartemen dinyatakan sebagai:

(9)

dengan asumsi $\alpha > \beta$. Jika pengujian untuk satu kompartemen dilakukan maka jelas tidak akan dipenuhi karena persamaan 9 membutuhkan metode residual, sementara untuk satu kompartemen tidak dibutuhkan metode residual data program akan keluar pesan *data yang anda masukkan tidak memenuhi satu kompartemen*".

Sejauh ini sudah dibahas apakah data sampel plasma yang ada diberikan melalui oral atau injeksi dan secara matematis dapat ditunjukkan apakah data tersebut memenuhi asumsi tubuh satu atau dua kompartemen. Hasil simulasi juga menunjukkan hal yang sama yaitu data sampel plasma (pemberian oral atau injeksi) tertentu memiliki kecenderungan untuk lebih sesuai dengan asumsi satu atau dua kompartemen seperti pada pesan yang dihasilkan pada perangkat lunak. Jika diberikan data sampel urin (data urin yang diperoleh hanya mengasumsikan tubuh mengikuti satu kompartemen, sehingga modul untuk dua kompartemen pada perangkat lunak belum tersedia) maka tidak mudah untuk membedakan apakah data sampel urin tersebut berdasarkan pemberian melalui oral atau injeksi. Hal ini dapat dijelaskan pada tampilan perangkat lunak di Gambar 4.

Data sampel urin baik pemberian oral atau injeksi tidak memiliki karakter khusus. Konsentrasi banyaknya obat pada keduanya menunjukkan peningkatan secara kumulatif menurut waktu. Untuk mengatasi masalah ini data banyaknya obat dalam urin harus dimodifikasi (sudah dilakukan di dalam program) sehingga dapat merepresentasikan persamaan laju perubahan banyaknya obat dalam urin terhadap waktu. Kemudian metode residual dapat diaplikasikan.



Gambar 4. Data sampel urin injeksi dan hasil simulasi

Berikut adalah persamaan laju perubahan banyaknya obat dengan asumsi tubuh satu kompartemen dan obat diberikan secara oral

dengan asumsi $k_{el} < k_a$ dan jika obat diberikan secara injeksi maka persamaan menjadi:

Berdasarkan kedua persamaan tersebut (bandingkan dengan persamaan banyaknya obat dalam plasma dan metode residual terkait) dan berdasarkan pembahasan yang hampir sama seperti pada data sampel plasma maka dapat ditentukan data urin yang mendapatkan obat secara injeksi atau oral. Data sampel urin dengan pemberian obat secara injeksi jika diujikan untuk oral maka pada program akan keluar pesan *data tidak memenuhi pemberian secara oral*. Sedangkan untuk kebalikannya (data oral diuji dengan pemberian secara injeksi), hasil simulasi yang diperoleh tidak sebaik jika pengujian tersebut dilakukan untuk pemberian secara oral.

4. Kesimpulan

Penelitian ini berhasil membentuk sebuah perangkat lunak simulasi komputer dengan bahasa *Visual Basic*. Semua variabel dan parameter farmakokinetik yang berhasil diperoleh dinyatakan dalam bagan farmakokinetik. Hasil simulasi menggunakan perangkat lunak menunjukkan bahwa suatu data sampel plasma dapat ditentukan cara pemberian obat dilakukan secara oral atau injeksi. Selain itu juga dapat diketahui kecenderungan mengikuti asumsi tubuh sebagai satu atau dua kompartemen. Jika diberikan data urin, perangkat lunak baru dapat menguji untuk data yang mengikuti asumsi tubuh satu kompartemen. Data urin tersebut dapat membedakan pemberian obat yang dilakukan secara injeksi atau oral. Hasil simulasi mengisyaratkan bahwa variabel dan parameter farmakokinetik yang dihasilkan akan lebih bersifat individual sehingga diharapkan analisis ini dapat digunakan untuk mengoptimalkan penggunaan obat dalam pengobatan pasien.

Ucapan Terima Kasih

Para penulis mengucapkan terima kasih atas pembiayaan penelitian ini melalui pendanaan Riset Unggulan Universitas Indonesia (RUUI) tahun 2003/2004 Direktorat Riset dan Pengabdian Masyarakat Universitas Indonesia.

Daftar Acuan

- [1] L. Shargel, A. B. C. Yu, *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, 3rd. ed., Stamford: Appleton & Lange, Norwalk, 1996.
- [2] J. G. Wagner, *Pharmacokinetics for The Pharmaceutical Scientist*, Technomics Publishing Company Inc., U. S. Patent No. 6284219, 1993.
- [3] M. Gibaldi, D. Perrier, *Pharmacokinetics*, Marcel Dekker Inc., New York, 1975.
- [4] B.D. Handari, J. Djajadisastra, D.R. Silaban, *Laporan Riset Unggulan Universitas Indonesia (RUUI) 2003/2004*, 2005.
- [5] W. E. Boyce, R. C. DiPrima, *Elementary Differential Equations and Boundary Value Problems*, John Wiley & Sons Inc., New York, 1997.
- [6] S. R. Ross, *Introduction to Ordinary Differential Equations*, 4th ed., John Wiley and Sons Inc., New York, 1989.
- [7] L. Z. Benet, *J. Pharm. Sci.* 61 (1972) 536.
- [8] R. D. Purves, *J. Pharmacokin. Biopharm.* 20 (1992) 211.
- [9] M. Weiss, *The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics* 26 (1998) 562.

