

Model Matematika Konsentrasi Parasetamol dalam Plasma pada Pemberian Oral Dosis Tunggal dan Dosis Ganda

Viska Trisyanti, M. Yusuf Fajar, Icih Sukarsih
Jurusan Matematika, Universitas Islam Bandung
viskatrisyanti@yahoo.com, myusuffajar@yahoo.com, sukarsh@yahoo.co.id

Info Artikel

Riwayat Artikel:

Diterima: 21 Oktober 2019
Direvisi: 18 November 2019
Diterbitkan: 15 Januari 2020

Kata Kunci:

Pemodelan
Konsentrasi
Parasetamol
Kompartemen Satu
Persamaan Diferensial

ABSTRAK

Pemodelan konsentrasi obat dalam plasma menjadi salah satu cara pemantauan konsentrasi obat secara matematis. Pemantauan konsentrasi obat ini dilakukan untuk memastikan bahwa obat yang masuk ke dalam tubuh telah memberikan kadar yang diperlukan untuk efek pengobatan. Parasetamol adalah obat yang digunakan untuk meringankan atau menghilangkan nyeri dan menurunkan demam. Model matematika yang digunakan pada penelitian ini adalah model kompartemen satu terbuka, menggunakan persamaan diferensial linier orde satu. Model matematika konsentrasi parasetamol dalam plasma dengan pemberian oral dosis tunggal dipengaruhi oleh laju absorpsi dan eliminasi obat. Pada dosis ganda dipengaruhi oleh laju absorpsi, laju eliminasi, jumlah dosis dan interval waktu pemberian obat. Tetapan laju absorpsi dan volume distribusi dipengaruhi oleh perubahan fisiologi individu. Sehingga, model matematika konsentrasi parasetamol dengan dosis tunggal dan ganda yang diperoleh tidak berlaku secara umum untuk semua individu.

*Copyright © 2019 SIMANIS.
All rights reserved.*

Korespondensi:

Viska Trisyanti,
Jurusan Matematika,
Universitas Islam Bandung,
Jl. Tamansari No.1 Bandung 40116
viskatrisyanti@yahoo.com

1. PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Untuk beberapa obat, kepekaan reseptor pada individu berbeda, sehingga pemantauan kadar obat dalam plasma diperlukan untuk membedakan penderita yang menerima terlalu banyak obat dan penderita yang peka terhadap obat. Pemantauan konsentrasi obat dalam plasma memungkinkan untuk penyesuaian dosis obat secara individual dan untuk mengoptimasi terapi [1]. Konsentrasi suatu obat dalam plasma dapat dideskripsikan dengan pemodelan matematika. Pemodelan matematika merupakan salah satu cabang dari matematika terapan yang cukup penting dan bermanfaat [2]. Pemodelan konsentrasi obat dalam plasma menjadi salah satu cara pemantauan konsentrasi obat secara matematis. Pemantauan konsentrasi obat ini dilakukan untuk memastikan bahwa obat yang masuk ke dalam tubuh telah memberikan kadar yang diperlukan untuk efek pengobatan. Model konsentrasi obat juga dapat digunakan untuk penyesuaian aturan dosis ganda secara individual.

Parasetamol merupakan obat yang paling umum digunakan oleh masyarakat dan aman dikonsumsi bahkan bagi ibu hamil dan menyusui [3]. Parasetamol adalah salah satu obat yang digunakan untuk meringankan atau menghilangkan nyeri dan menurunkan demam. Rute pemberian obat yang biasa digunakan adalah melalui oral-mulut menggunakan tablet, kapsul, atau larutan oral.

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, maka perumusan masalah dalam penelitian ini sebagai berikut:

- 1) Bagaimana formulasi model matematika konsentrasi obat oral dalam plasma dengan dosis tunggal dan dosis ganda?
- 2) Bagaimana formulasi model matematika konsentrasi parasetamol dalam plasma dengan pemberian oral pada dosis tunggal dan ganda?

Selanjutnya, tujuan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

- 1) Untuk mengetahui model matematika konsentrasi obat oral dalam plasma yang diberikan dengan dosis tunggal dan ganda pada waktu tertentu.
- 2) Untuk mengetahui model matematika konsentrasi parasetamol oral dalam plasma yang diberikan dengan dosis tunggal dan ganda pada waktu tertentu.
- 3) Untuk mengetahui interval waktu pemberian obat oral yang efektif pada dosis ganda.

1.2. Kajian Pustaka

1.2.1. Model Matematika

Model matematika suatu fenomena adalah suatu ekspresi matematika yang diturunkan dari fenomena tersebut [4]. Pemodelan matematika suatu fenomena meliputi 3 langkah, yaitu:

- 1) Perumusan masalah
- 2) Pencarian solusi/kesimpulan matematika
- 3) Interpretasi solusi/ kesimpulan matematika pada fenomena yang dipelajari

Pembentukan model matematika konsentrasi obat berkaitan dengan salah satu ilmu di bidang farmasi, yaitu farmakokinetika. Farmakokinetika mempelajari kinetika absorpsi obat, distribusi dan eliminasi (yakni metabolisme dan ekskresi). Pada umumnya, absorpsi suatu obat terjadi lebih cepat daripada eliminasi. Selama obat diabsorpsi ke dalam sirkulasi sistemik, obat didistribusikan ke semua jaringan dalam tubuh dan juga secara serentak dieliminasi [5].

Model kompartemen merupakan model farmakokinetika klasik yang meniru proses kinetika absorpsi, distribusi, dan proses eliminasi obat dengan sedikit rincian fisiologis. Model kompartemen didasarkan atas anggapan linier yang menggunakan persamaan diferensial linier [1]. Persamaan diferensial linier orde pertama adalah persamaan diferensial yang dapat ditulis dalam bentuk [6]:

$$\frac{dy}{dx} + P(x)y = Q(x) \quad (1)$$

Solusi umum dari persamaan (1) adalah

$$y = e^{-\int P(x)dx} \int Q(x)e^{\int P(x)dx} dx + ce^{-\int P(x)dx}$$

1.2.2. Parasetamol

Menurut Katzung (2010) dan Syarif (2009), parasetamol diabsorpsi dengan cepat dan hampir sempurna dalam saluran cerna [7]. AMA (1994) dan Katzung (2001) menyatakan bahwa volume distribusi parasetamol adalah 0,9 L/kg, ini menggambarkan luasnya daerah distribusi dari parasetamol, selain luas distribusinya juga berlangsung relatif cepat [3]. Menurut Melmon dan Morelli (1992), efek analgesik antipiretik dari parasetamol akan timbul apabila konsentrasinya dalam darah antara 10 mg/L sampai 20 mg/L [8]. Menurut Benet (1992), nilai KEM (Kadar Efektif Minimum) parasetamol adalah bila kadar parasetamol dalam plasma sebesar 10 µg/ml–20 µg/ml, sedangkan nilai KTM (Kadar Toksik Minimum) parasetamol adalah bila kadar parasetamol dalam plasma >300 µg/ml [8].

2. METODE PENELITIAN

2.1. Jenis Penelitian

Jenis penelitian ini adalah penelitian studi literatur, yaitu dengan mencari referensi teori yang relevan dengan permasalahan yang ditemukan. Referensi diperoleh dari buku dan jurnal ilmiah yang menunjang dalam penyusunan tugas akhir ini.

2.2. Metode Pengumpulan Data

Metode pengumpulan data yang digunakan dalam penelitian ini adalah metode dokumentasi, yaitu pengumpulan data dengan mencari data literatur yang terkait dengan permasalahan. Data-data yang telah diperoleh dari berbagai literatur kemudian dikumpulkan untuk menjawab permasalahan yang telah dirumuskan.

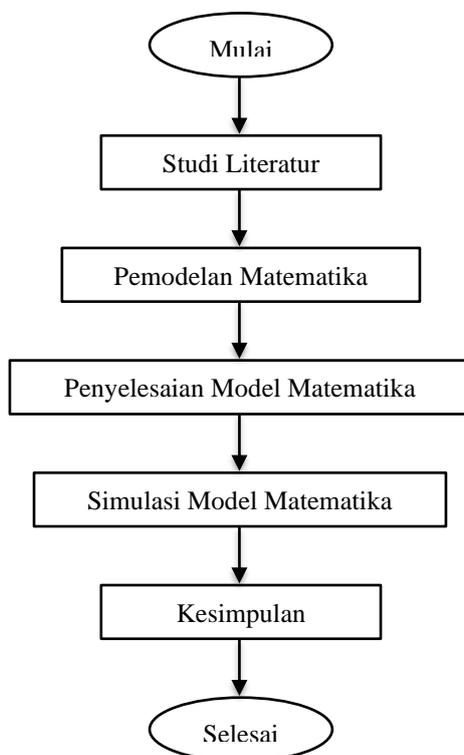
Jenis data yang digunakan dalam penelitian ini adalah data sekunder yaitu data pendukung yang bersumber dari hasil penelitian yang telah dilakukan oleh peneliti-peneliti terdahulu. Sumber data sekunder tersebut berupa buku dan jurnal yang berkaitan dengan pemodelan matematika dan farmakokinetika parasetamol.

2.3. Analisis Data

Data-data yang telah diperoleh kemudian dianalisis dan diformulasikan ke dalam bentuk persamaan matematika. Setelah mendapatkan model matematika dari permasalahan, selanjutnya adalah mencari solusi dari model matematika tersebut dengan menggunakan teori persamaan diferensial.

2.4. Diagram Alir Penelitian

Secara sistematis langkah-langkah dalam penelitian ini dijadikan bentuk diagram alir seperti gambar berikut.

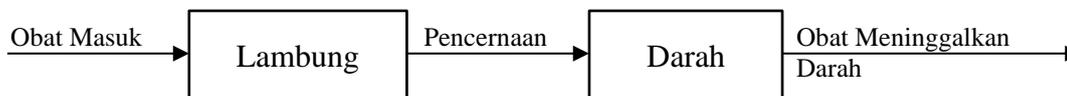


Gambar 1. Diagram Alir Penelitian

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1. Model Konsentrasi Obat Oral dalam Plasma Dosis Tunggal dan Ganda

Model matematika yang digunakan untuk konsentrasi obat dalam plasma ini adalah model kompartemen satu terbuka. Model kompartemen untuk pemberian obat melalui oral yang ditunjukkan pada Gambar 2 [9].



Sumber : Saputro (2017)

Gambar 2. Diagram Model Kompartemen Pemberian Obat Oral

Laju perubahan obat dalam lambung terhadap waktu sebanding dengan jumlah obat dalam lambung. Jumlah obat dalam lambung akan menurun seiring bertambahnya waktu. Jika diasumsikan obat diminum dengan dosis tunggal dalam jumlah tertentu dan waktu tertentu, maka dapat dibentuk model matematika sebagai berikut.

$$\frac{dX_a}{dt} = -k_a X_a, \quad \text{dengan } k_a > 0$$

$$\ln(X_a) = -k_a t + C \quad (2)$$

Misalkan, dosis obat = $X_a = X_0$ pada waktu $t = 0$, maka persamaan (2) menjadi

$$\ln(X_0) = C$$

sehingga

$$\ln(X_a) = -k_a t + \ln(X_0)$$

$$\frac{X_a}{X_0} = e^{-k_a t}$$

$$X_a = X_0 e^{-k_a t} \quad (3)$$

Laju perubahan obat dalam tubuh dapat dinyatakan sebagai berikut.

$$\left\{ \begin{array}{c} \text{Laju perubahan} \\ \text{obat} \\ \text{dalam tubuh} \end{array} \right\} = \left\{ \begin{array}{c} \text{Laju obat} \\ \text{yang masuk} \\ \text{dalam tubuh} \end{array} \right\} - \left\{ \begin{array}{c} \text{Laju obat yang} \\ \text{meninggalkan} \\ \text{tubuh} \end{array} \right\}$$

Dari persamaan di atas diperoleh model matematika sebagai berikut:

$$\frac{dX}{dt} = Fk_a X_a - kX, \quad k_a, k > 0$$

$$\frac{dX}{dt} = Fk_a X_0 e^{-k_a t} - kX$$

$$\frac{dX}{dt} + kX = Fk_a X_0 e^{-k_a t} \quad (4)$$

Persamaan (4) merupakan persamaan diferensial linier orde satu, solusi dari persamaan tersebut adalah

$$X e^{kt} = Fk_a X_0 \int e^{-k_a t + kt} dt$$

$$X e^{kt} = \frac{Fk_a X_0}{-k_a + k} e^{-k_a t + kt} + C$$

$$X = \frac{Fk_a X_0}{-k_a + k} e^{-k_a t} + C e^{-kt} \quad (5)$$

Misalkan, pada waktu awal tidak ada obat dalam tubuh, $t = 0, X = 0$, maka persamaan (5) menjadi

$$C = \frac{Fk_a X_0}{k_a - k}$$

sehingga

$$X = \frac{Fk_a X_0}{k_a - k} (e^{-kt} - e^{-k_a t})$$

Konsentrasi obat dalam plasma dengan dosis tunggal pada waktu t adalah

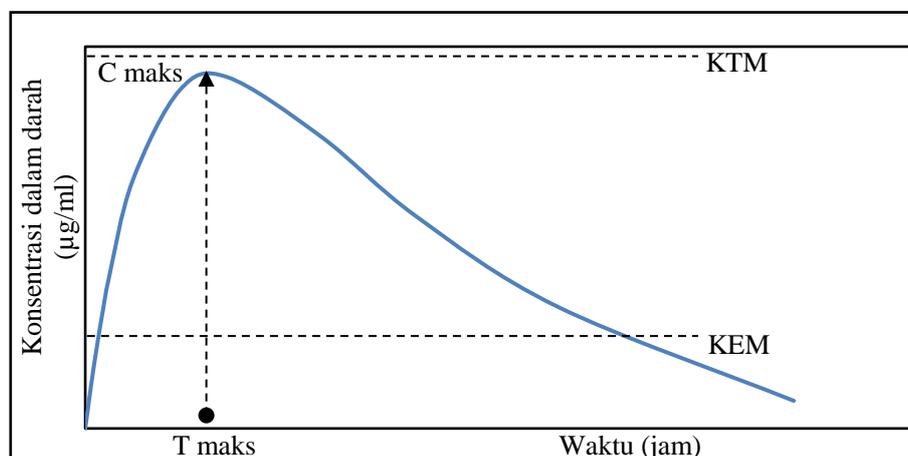
$$C_p = \frac{X}{V_D}$$

$$C_p = \frac{Fk_a X_0}{V_D(k_a - k)} (e^{-kt} - e^{-k_a t}) \quad (6)$$

dimana :

- C_p = konsentrasi obat dalam plasma
- X_0 = dosis obat yang diberikan
- k_a = konstanta laju absorpsi obat dari lambung
- k = konstanta laju eliminasi obat
- t = waktu dalam satuan jam
- F = fraksi obat terabsorpsi secara sistemik
- V_D = volume distribusi

Kurva dari persamaan (6) dapat disajikan ke dalam Gambar 3.



Gambar 3. Kurva Kadar Plasma-Waktu untuk Obat dalam Dosis Oral Tunggal

Setelah pemberian dosis tunggal, konsentrasi obat dalam plasma meningkat di atas Kadar Efektif Minimum (KEM) dan kemudian menurun di bawah KEM, hal ini mengakibatkan penurunan efek terapeutik. Konsentrasi obat dalam plasma yang diberikan dengan dosis ganda harus dipertahankan di dalam rentang terapeutik, yaitu di atas KEM dan di bawah Konsentrasi Toksik Minimum (KTM), agar dapat mencapai efektivitas pengobatan yang optimal. Prediksi konsentrasi obat setelah pemberian dosis ganda menggunakan prinsip superposisi. Pada prinsip superposisi, dosis obat sebelumnya dianggap tidak mempengaruhi farmakokinetika dari dosis berikutnya. Konsentrasi obat dalam plasma merupakan konsentrasi total obat yang diperoleh dengan menjumlahkan kontribusi dari konsentrasi tiap pemberian dosis. Akumulasi konsentrasi obat bergantung pada tetapan laju absorpsi, laju eliminasi dan jarak waktu pemberian dosis.

Dari persamaan (6), kontribusi konsentrasi dari setiap pemberian dosis obat dalam plasma dapat dibentuk sebagai berikut.

Kontribusi obat dosis pertama dari n dosis adalah

$$C_{p1} = \frac{Fk_a X_0}{V_D(k_a - k)} (e^{-k(t+(n-1)\tau)} - e^{-k_a(t+(n-1)\tau)})$$

Kontribusi obat dosis kedua dari n dosis adalah

$$C_{p2} = \frac{Fk_a X_0}{V_D(k_a - k)} (e^{-k(t+(n-2)\tau)} - e^{-k_a(t+(n-2)\tau)})$$

Dengan cara yang sama, kontribusi konsentrasi obat dosis ke- n adalah

$$C_{pn} = \frac{Fk_a X_0}{V_D(k_a - k)} (e^{-kt} - e^{-k_a t})$$

dengan n = jumlah dosis, τ = interval waktu pemberian obat, dan t = waktu pemberian setelah n dosis.

Konsentrasi obat dalam plasma setelah pemberian n dosis adalah

$$C_p = C_{p1} + C_{p2} + \dots + C_{pn}$$

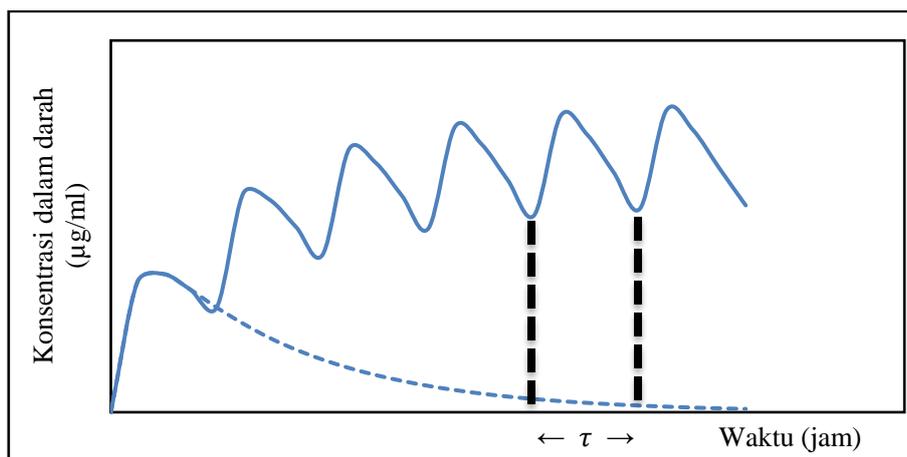
$$C_p = \frac{Fk_a X_0}{V_D(k_a - k)} (e^{-k(t+(n-1)\tau)} - e^{-k_a(t+(n-1)\tau)}) + \frac{Fk_a X_0}{V_D(k_a - k)} (e^{-k(t+(n-2)\tau)} - e^{-k_a(t+(n-2)\tau)}) + \dots + \frac{Fk_a X_0}{V_D(k_a - k)} (e^{-kt} - e^{-k_a t})$$

$$C_p = \frac{Fk_a X_0}{V_D(k_a - k)} [((e^{-k\tau})^{(n-1)} + (e^{-k\tau})^{(n-2)} + \dots + 1)e^{-kt} - ((e^{-k_a\tau})^{(n-1)} + (e^{-k_a\tau})^{(n-2)} + \dots + 1)e^{-k_a t}]$$

Konsentrasi obat dalam plasma dengan pemberian dosis ganda, yaitu

$$C_p = \frac{Fk_a X_0}{V_D(k_a - k)} \left[\left(\frac{1 - e^{-nk\tau}}{1 - e^{-k\tau}} \right) e^{-kt} - \left(\frac{1 - e^{-nk_a\tau}}{1 - e^{-k_a\tau}} \right) e^{-k_a t} \right] \quad (7)$$

Kurva akumulasi konsentrasi obat dalam plasma setelah pemberian dosis ganda dapat dilihat pada Gambar 4.



Gambar 4. Kurva Kadar Plasma-Waktu untuk Obat dalam Dosis Oral Ganda

3.2. Model Konsentrasi Parasetamol Oral dalam Plasma Dosis Tunggal dan Ganda

Dalam pengumpulan data parameter farmakokinetika parasetamol, digunakan data penelitian yang disusun oleh Kolawole, dkk, (2002). Banyaknya dosis parasetamol yang diberikan (X_0) adalah 1000 mg, konstanta laju serap obat dari lambung (k_a) adalah 5,35/jam, konstanta laju eliminasi obat (k) adalah 0,39/jam [10]. Berdasarkan pustaka, absorpsi parasetamol hampir sempurna maka diasumsikan fraksi obat terabsorpsi (F) adalah 0,99. Dengan berat badan 65 kg, volume distribusi (V_D) obat adalah 58,5 L.

Model konsentrasi parasetamol dalam plasma dengan dosis tunggal dapat dicari dengan menggunakan persamaan (6) sebagai berikut.

$$C_p = \frac{(0,99)(5,35)(1.000.000)}{58.500(5,35 - 0,39)} (e^{-0,39t} - e^{-5,35t})$$

$$C_p = 18,25(e^{-0,39t} - e^{-5,35t})$$

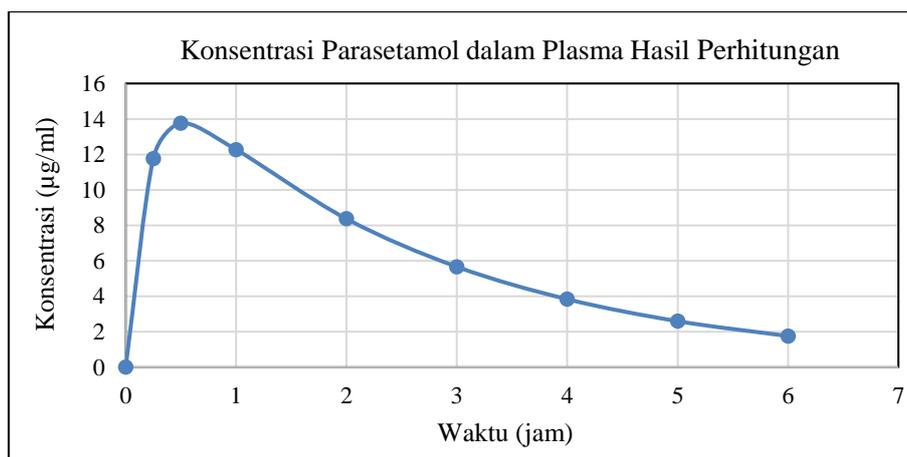
Hasil perhitungan konsentrasi dalam plasma dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1 Konsentrasi Parasetamol dalam Plasma Dosis Tunggal

Waktu (jam)	Konsentrasi dalam plasma (µg/ml)
0	0
0,25	11,77
0,5	13,76
1	12,27
2	8,37
3	5,67
4	3,84
5	2,60
6	1,76

Sumber : Data yang Diolah, 2019

Pola konsentrasi parasetamol dalam plasma dosis tunggal dapat dilihat pada kurva berikut.



Sumber : Tabel 1

Gambar 5. Kurva Konsentrasi Parasetamol dalam Plasma Dosis Tunggal

Jika diasumsikan jarak pemberian dosis obat konstan, maka konsentrasi parasetamol dosis ganda dapat dihitung menggunakan persamaan sebagai berikut.

$$C_p = 18,25 \left[\left(\frac{1 - e^{-0,39n\tau}}{1 - e^{-0,39\tau}} \right) e^{-0,39t} - \left(\frac{1 - e^{-5,35n\tau}}{1 - e^{-5,35\tau}} \right) e^{-5,35t} \right]$$

Diasumsikan parasetamol diberikan secara oral setiap 8 jam selama 1 hari atau 24 jam. Hasil perhitungan konsentrasi parasetamol dalam plasma dengan dosis ganda dapat dilihat pada Tabel 2.

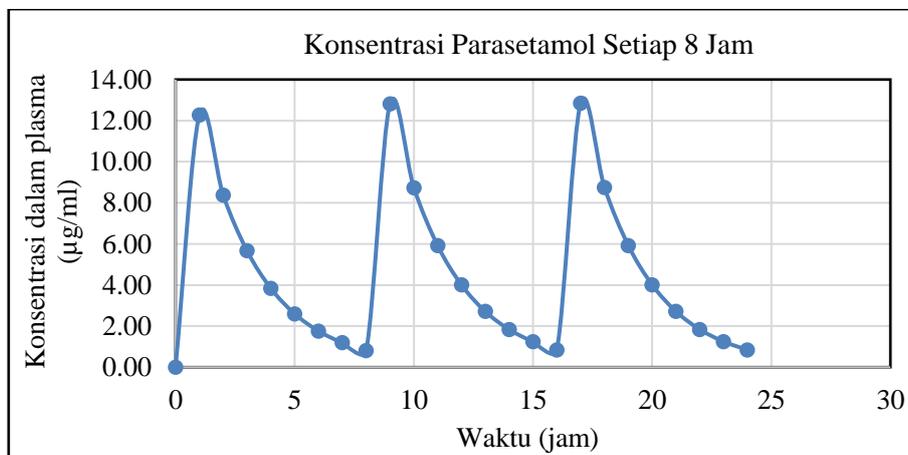
Tabel 2 Konsentrasi Parasetamol dalam Plasma pada Pemberian Dosis Ganda

Nomor Dosis	Waktu (jam)	Konsentrasi dalam plasma (µg/ml)			Total
		Dosis 1	Dosis 2	Dosis 3	
1	0	0			0
	1	12,27			12,27
	2	8,37			8,37
	3	5,67			5,67
	4	3,84			3,84
	5	2,60			2,60

Nomor Dosis	Waktu (jam)	Konsentrasi dalam plasma ($\mu\text{g/ml}$)			Total
		Dosis 1	Dosis 2	Dosis 3	
	6	1,76			1,76
	7	1,19			1,19
2	8	0,81	0		0,81
	9	0,55	12,27		12,82
	10	0,37	8,37		8,74
	11	0,25	5,67		5,92
	12	0,17	3,84		4,01
	13	0,11	2,60		2,71
	14	0,08	1,76		1,84
	15	0,05	1,19		1,24
3	16	0,04	0,81	0	0,84
	17	0,02	0,55	12,27	12,84
	18	0,02	0,37	8,37	8,75
	19	0,01	0,25	5,67	5,93
	20	0,01	0,17	3,84	4,01
	21	0,01	0,11	2,60	2,72
	22	0	0,08	1,76	1,84
	23	0	0,05	1,19	1,25
	24	0	0,04	0,81	0,84

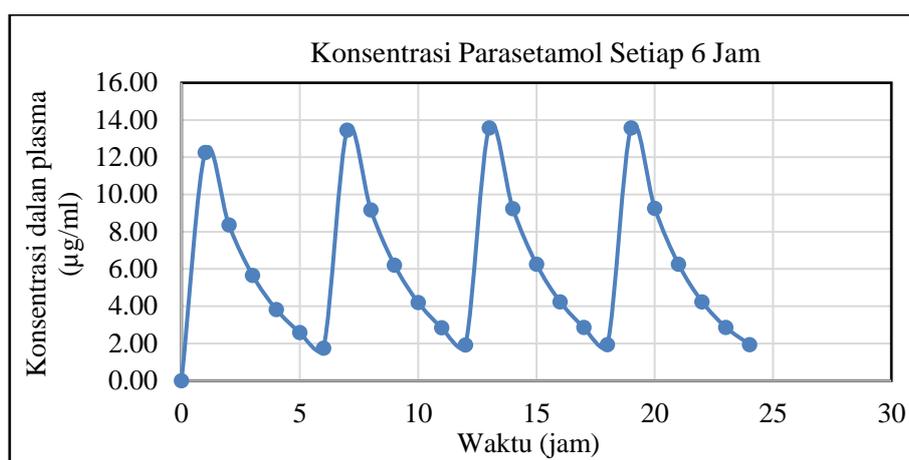
Sumber : Data yang Diolah, 2019

Tabel 2 menunjukkan bahwa nilai konsentrasi parasetamol dalam plasma kecil pada saat 8 jam setelah dosis diberikan, sehingga memberi efek terapi yang kurang efektif. Agar konsentrasi dalam darah dapat memberi efek terapi lebih baik, maka dosis obat diberikan setiap 6 jam. Perbedaan konsentrasi parasetamol dalam darah antara pemberian setiap 8 jam dan 6 jam dapat ditunjukkan pada Gambar 6 dan Gambar 7.



Sumber : Tabel 2

Gambar 6. Kurva Konsentrasi Parasetamol dalam Plasma Setiap 8 Jam



Sumber : Data yang Diolah, 2019

Gambar 7. Kurva Konsentrasi Parasetamol dalam Plasma Setiap 6 Jam

4. KESIMPULAN

Berdasarkan pembahasan dalam penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa model konsentrasi parasetamol oral dalam plasma dengan pemberian dosis tunggal dipengaruhi oleh laju absorpsi dan laju eliminasi obat. Pada pemberian dosis ganda, selain laju absorpsi dan eliminasi obat, jumlah dosis dan interval waktu pemberian obat juga mempengaruhi. Tidak semua individu memiliki parameter farmakokinetika parasetamol yang sama, seperti tetapan laju absorpsi dan volume distribusi yang nilainya dipengaruhi oleh perubahan fisiologi individu. Oleh karena itu, model matematika konsentrasi parasetamol dengan dosis tunggal dan ganda yang telah diperoleh tidak berlaku secara umum untuk semua individu.

5. UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih kepada Bapak M. Yusuf Fajar, Drs., M.Si. dan Ibu Ichi Sukarsih, S.Si., M.Si. yang telah bersedia meluangkan waktunya dan memberikan arahan serta bimbingan dalam penyusunan makalah ini. Terimakasih kepada pihak-pihak terkait yang tidak dapat disebutkan satu-persatu yang telah mendukung penyusunan makalah ini.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] L. Shargel, S. Wu-Pong and A. B. Yu, *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*, Kelima ed., Surabaya: Universitas Airlangga, 2012.
- [2] Y. Ai, G. Gunawan and I. Sukarsih, "Simulasi Kestabilan Model Predator Prey Tipe Holling II dengan Faktor Pemanenan," *Prosiding Matematika*, p. 31, 2016.
- [3] A. D. Mirakel, "Pengaruh Pemberian Air Berkarbonasi Terhadap Profil Farmakokinetika Parasetamol pada Tikus Putih Jantan," Universitas Sanata Dharma, Yogyakarta, 2007.
- [4] E. Cahyono, *Pemodelan Matematika*, Yogyakarta: Graha Ilmu, 2013.
- [5] L. Shargel and A. B. YU, *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*, Kedua ed., Surabaya: Airlangga, 2005.
- [6] K. *Persamaan Diferensial Biasa: Model Matematika Fenomena Perubahan*, Yogyakarta: Graha Ilmu, 2012.
- [7] I. P. S. Arum, D. H. Effendi and S. Hamdani, "Pengembangan Metode Analisis Parasetamol dalam Daging Bebek Menggunakan Kromatografi Cair Kinerja Tinggi," *Prosiding Penelitian SPeSIA Unisba*, p. 38, 2015.
- [8] V. Indriyani, "Perbandingan Bioavailabilitas antara Tablet Biogesic dan Tablet Pamol dengan Tablet Parasetamol Generik pada Kelinci Putih Jantan," Universitas Sanata Dharma, Yogyakarta, 2007.
- [9] T. V. D. Saputro, "Model Matematika Distribusi Obat Pada Penyakit Infeksi Saluran Kemih," Universitas Sanata Dharma, Yogyakarta, 2017.
- [10] J. Kolawole, P. Chuhwak and S. Okeniyi, "Chronopharmacokinetics of Acetaminophen in Healthy Human Volunteers," *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, vol. 27, pp. 199-202, 2002.