

PEMANFAATAN SIMULASI FARMAKOKINETIK DALAM MEMPREDIKSI PROFIL KRONOFARMAKOKINETIK PARASETAMOL PADA PEMBERIAN BERULANG

Jaya, M.K.A.¹, Susanti, N.M.P¹, Widhiartini, I.A.A.², Wirasuta, I M.A.G.¹

¹Jurusan Farmasi Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Udayana

²Bagian Farmasi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

Korespondensi: Made Krisna Adi Jaya

Jurusan Farmasi – Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam – Universitas Udayana

Jalan Kampus Unud-Jimbaran, Jimbaran-Bali, Indonesia 80364 Telp/Fax: 0361-703837

Email : krizna_cool@yahoo.co.id

ABSTRAK

Telah dilakukan simulasi profil kronofarmakokinetik parasetamol setelah diberikan berulang melalui rute oral dari data publikasi kronofarmakokinetik parasetamol. Simulasi dilakukan menggunakan bantuan Micromath Scientist Software 2,01 melalui fitting. Tujuan penelitian ini memperoleh gambaran perubahan profil farmakokinetik parasetamol pada fenomena kronofarmakokinetik setelah pemberian berulang.

Tidak terdapat perbedaan antara parameter farmakokinetik publikasi dengan hasil fitting. Parameter farmakokinetik parasetamol hasil fitting dapat digunakan untuk memodelkan profil kronofarmakokinetik parasetamol. Hasil simulasi dapat menggambarkan profil parasetamol yang dipengaruhi oleh fenomena kronofarmakokinetik.

Kata Kunci : Simulasi, Farmakokinetik, Parasetamol, Kronofarmakokinetik

1. PENDAHULUAN

Kronofarmakokinetik obat merupakan suatu fenomena yang berkaitan erat dengan perubahan tempo atau irama biologis terhadap proses-proses fisiologi tubuh seperti absorpsi, distribusi, metabolisme, dan eliminasi suatu obat. Fenomena ini akan mempengaruhi aspek farmakokinetik dari suatu obat (Haya, 2004).

Fenomena kronofarmakokinetik dilaporkan menyebabkan perubahan profil konsentrasi obat-obat tertentu yang dapat mengakibatkan terjadinya fluktuasi profil konsentrasi obat yang tergantung pada waktu pemberian obat. Fluktuasi ini perlu diwaspadai karena dapat mempengaruhi aktivitas obat, sehingga munculnya efek yang tidak diinginkan setelah pemberian berulang dapat dicegah (Botti, 2009).

Parasetamol merupakan obat yang digunakan secara luas di masyarakat dan dilaporkan memberikan profil farmakokinetik yang berbeda ketika diberikan pagi, siang, dan malam hari (Wole et al., 2002). Parasetamol umumnya diberikan setiap 8 jam. Perubahan profil konsentrasi parasetamol setelah diberikan secara berulang berdasarkan literatur belum ditentukan, sehingga menyebabkan kesulitan dalam memprediksi profil konsentrasi parasetamol pada

setiap waktu pemberian obat (Mehul and Avinash, 2010).

Pada penelitian ini akan dilakukan simulasi kronofarmakokinetik parasetamol menggunakan data sekunder pada pemberian berulang menggunakan model farmakokinetik Weiss (Weiss, 1998). Tujuan penelitian ini adalah dapat memodelkan profil konsentrasi parasetamol, sehingga dapat dimanfaatkan untuk melakukan terapi yang tepat.

2. BAHAN DAN METODE

2.1 Bahan Penelitian

Bahan-bahan yang diperlukan dalam penelitian ini adalah jurnal-jurnal publikasi yang berkaitan dengan kronofarmakokinetik parasetamol dan buku-buku referensi penunjang penelitian.

2.2 Alat Penelitian

Perangkat komputer dengan sistem Windows 32 bit, Micromath Scientist 2.01 Software, Microsoft Office (Excel, Word, Powerpoint), SPSS, perangkat akses internet, kalkulator.

2.3 Prosedur Penelitian

2.3.1 Pengumpulan Data Kronofarmakokinetik Parasetamol

Dilakukan pengumpulan data farmakokinetik parasetamol tunggal pemberian pagi, siang, dan malam, dalam hal ini digunakan penelitian yang dipublikasi oleh Wole et al., (2002). Data pendukung lainnya yang dibutuhkan adalah publikasi terkait irama sirkadian dan jam biologis (Mehul and Avinash, 2010).

2.3.2 Pengolahan Data Kronofarmakokinetik Parasetamol

Pengolahan data dilakukan dengan menumerasikan data kurva parasetamol pada pukul 07.30, 13.00, dan 21.00 yang akan menghasilkan data numerik konsentrasi plasma terhadap waktu.

Ditentukan model persamaan farmakokinetik daripada data tersebut beserta konstanta laju eliminasi terminalnya yang dilakukan dengan bantuan Ms. Excel (Shargel and Yu., 2005). Model persamaan farmakokinetik yang diikuti data adalah monoeksponensial dengan persamaan yang disusun secara matematis dalam bentuk fungsi transformasi laplace sebagai berikut (Weiss, 1998 and Makoid, et al., 1999) :

```
//Oral Input
IndVars: T
LaplaceVar: S
DepVars: C
Params: DOSE, F, Ka, A, ALPHA
INPUT=DOSE*F*(Ka/(S+Ka))
DIST=(A/(S+ALPHA))
CTRAN=INPUT*DIST
C=LAPLACEINVERSE(T, CTRAN, S)
```

Dilakukan penentuan parameter farmakokinetik, diantaranya parameter dosis (D) yang diperoleh dari data sekunder (Wole et al., 2002), bioavailabilitas obat (F) diperoleh dari literatur (Moffat et al, 2005), konstanta laju absorpsi (K_a) dan parameter fungsi disposisi diperoleh melalui fitting. Hasil fitting diterima apabila nilai $r = 0,9$. (Soekardjo, 2000).

Parameter farmakokinetik yang diperoleh melalui fitting dicocokkan dengan parameter reference. Apabila tidak terdapatnya perbedaan antara parameter reference dengan parameter hasil fitting, maka parameter hasil fitting dapat dimanfaatkan untuk memodelkan profil kronofarmakokinetik parasetamol.

2.3.3 Simulasi Pemberian Berulang

Simulasi berulang dilakukan dengan metode superposisi (Shargel and Yu., 2005). Pemberian berulang dilakukan setiap 8 dan 6 jam dengan mengabaikan dan memperhatikan pengaruh

kronofarmakokinetik. Interpretasi hasil analisis dilakukan dengan kajian literatur-literatur terkait, berdasarkan profil konsentrasi parasetamol yang dihasilkan melalui simulasi.

3. HASIL

3.1 Pemanfaatan Data Sekunder dalam Simulasi Kronofarmakokinetik

Nilai konsentrasi plasma terhadap waktu diperoleh melalui plotting data kurva pada tiga waktu yang berbeda, yaitu pukul 07.30, 13.00, dan 21.00 ditampilkan pada tabel B.1. Hasil fitting dapat diterima karena nilai r melebihi batas minimum penyimpangan data ($p = 10\%$) dengan nilai $r = 0,9$ (Gambar A.1 dan Tabel B.2). Tidak terdapat perbedaan antara parameter farmakokinetik hasil fitting dengan reference (Tabel B.4).

3.2 Pemodelan Profil Kronofarmakokinetik Parasetamol

Pemberian berulang parasetamol dengan dosis 1000 mg yang diberikan setiap 8 jam tanpa memperhatikan fenomena kronofarmakokinetik menghasilkan profil konsentrasi seperti yang ditampilkan pada gambar A.2. Apabila profil parasetamol disimulasikan dengan memperhatikan fenomena kronofarmakokinetik, akan diperoleh profil konsentrasi seperti yang ditampilkan pada gambar A.3 dan A.4.

4. PEMBAHASAN

4.1 Pemanfaatan Data Sekunder dalam Simulasi Kronofarmakokinetik

Kurva semilogaritmik konsentrasi plasma terhadap waktu dari data tabel B.1 menghasilkan kurva profil konsentrasi parasetamol pukul 07.30, 13.00, dan 21.00 yang mengikuti model non-kompartemen dengan persamaan monoeksponensial (monofasis). Parameter farmakokinetik hasil fitting (Tabel B.3) dapat digunakan untuk memodelkan profil kronofarmakokinetik parasetamol pada pemberian berulang karena tidak terdapatnya perbedaan antara parameter farmakokinetik fitting dengan reference.

4.2 Pemodelan Profil Kronofarmakokinetik Parasetamol

Hasil simulasi pada gambar A.2 menunjukkan konsentrasi tunak parasetamol sebesar 19,7 mcg/mL yang tercapai pada hari pertama saat pemberian dosis kedua ($n=2$). Hasil simulasi menunjukkan, profil parasetamol tidak mengalami akumulasi setelah diberikan berulang. Hal ini disebabkan karena pemberian parasetamol

pada dosis berikutnya telah melampaui $t_{1/2}$ eliminasinya ($t_{1/2} = 2,03$ jam).

Gambar A.3 menunjukkan fluktuasi profil konsentrasi plasma parasetamol pada pemberian pagi, siang, dan malam hari. Konsentrasi plasma minimum parasetamol berada di bawah konsentrasi efektif minimum (MEC) ketika diberikan pagi dan siang hari yaitu sebesar 1,67 mcg/mL dan 1,14 mcg/mL (MEC = 2 mg/L) pada saat 7 jam setelah dosis diberikan, sehingga ketika parasetamol diberikan setiap 8 jam pada pagi dan siang hari, efek terapi parasetamol akan hilang 1 jam saat akan diberikan dosis berikutnya. Apabila parasetamol diberikan setiap 6 jam, akan menghasilkan profil konsentrasi yang terjaga di atas MEC seperti pada gambar A.4. Berdasarkan gambar A.4 dapat diketahui bahwa, untuk mendapatkan profil konsentrasi parasetamol yang terjaga di atas MEC pada populasi farmakokinetik yang diadopsi dalam penelitian ini, maka harus dilakukan penyesuaian interval pemberian parasetamol menjadi setiap 6 jam (4 kali sehari).

Perubahan profil farmakokinetik parasetamol pada pagi, siang, dan malam disebabkan oleh pengaruh irama sirkadian (Haya, 2004). Absorpsi dan aktivitas enzim pemetabolisme obat lebih optimal pada pagi hari jika dibandingkan dengan malam hari (Hakim, 2011). Hal ini merupakan salah satu penyebab terjadinya perubahan profil farmakokinetik parasetamol.

5. KESIMPULAN

Hasil fitting data sekunder parasetamol menunjukkan nilai $r = 0,9$ dan tidak terdapatnya perbedaan antara parameter hasil fitting dengan parameter publikasi, sehingga parameter hasil fitting dapat dimanfaatkan untuk memodelkan profil konsentrasi parasetamol. Profil kronofarmakokinetik parasetamol menggambarkan konsentrasi minimum parasetamol yang diberikan setiap 8 jam berada di bawah MEC pada pemberian pagi dan siang, sehingga perlu dilakukannya penyesuaian interval menjadi setiap 6 jam untuk menjaga profil konsentrasi tetap berada di atas MEC.

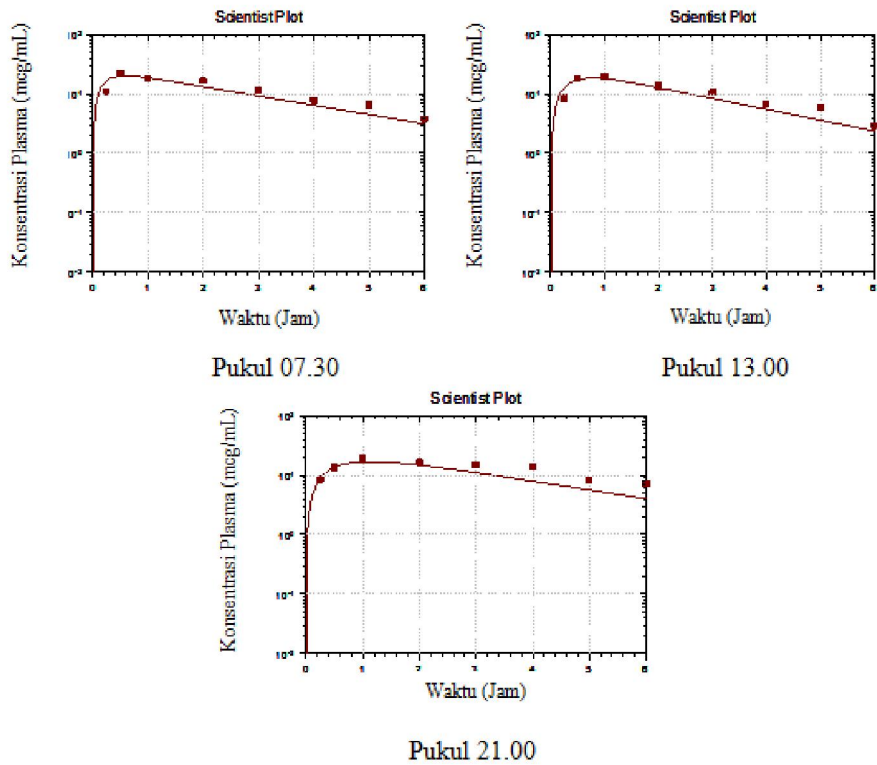
UCAPAN TERIMA KASIH

Kadek Duwi Cahyadi, S.Farm., M.Si., Apt., selaku dosen bidang analisis farmasi di Jurusan Farmasi Fakultas MIPA Universitas Udayana atas bantuan mengakses jurnal, masukan, saran, dan dukungannya.

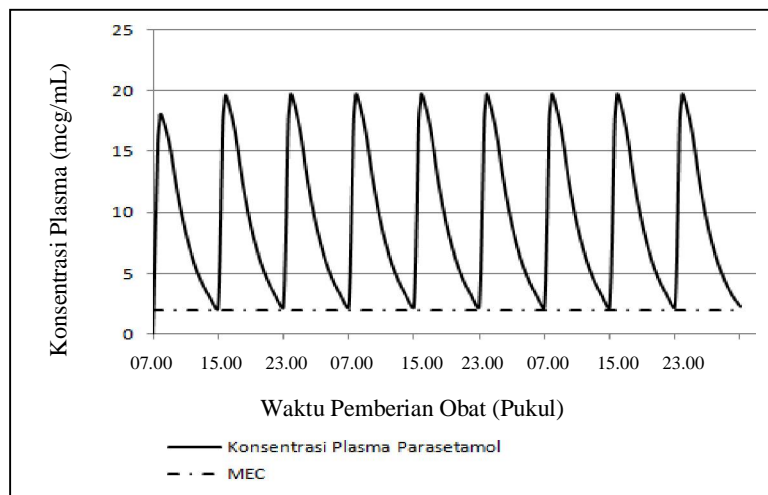
DAFTAR PUSTAKA

- Anonim. (1995). *Micromath Scientist for Windows*. Saint Louis, Missouri USA : Micromath, Inc, version 2.01 software.
- Botti C.Y. (2009). *Chronopharmaceutics Science and Technology for Biological Rhythm Guided Therapy and Prevention of Diseases*. Canada : Jhon Wiley and Sons inc. p. 79-90.
- Hakim, L. (2011). *Farmakokinetik Klinik*. Yogyakarta : PT Bursa Ilmu. hal. 1-5, 274-284.
- Haya, M. (2004). *The Circadian Rhythm of Drugs*. *J. Chronopharm* : 1-5.
- Makoid, M.C., Vuchetich, P.J and Banakar, U.V. (1999). *Basic Pharmacokinetics (1st Edition)*. Paksitan : Virtual University Press. p. 91-92, 103.
- Mehul, D.G., and Avinash, S. (2010). *Current Status of Chronotherapeutic Drug Delivery System*. *J. Chem Pharm*, 2: 312-328.
- Moffat, A.C., Osselton, M.D., and Widdop, B. (2005). *Analysis of Drugs and Poisons (Electronic Edition)*. London : Pharmaceutical Press.
- Shargel, L., and Yu, B.C. (2005). *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics (2nd Edition)*. New Jersey : Prentice Hall. p. 31-35, 293-298.
- Soekardjo, H.B. (2000). *Kimia Medisinal : Edisi Kedua*. Surabaya : Airlangga University Press. hal. 277-279.
- Weiss, M. (1998). *Analysis of Metabolite Formation Pharmacokinetics After Intravenous and Oral Administration of the Parent Drug Using Inverse Laplace Transformation*. *J. Drug Metab. Dispos*, 26 : 562-565.
- Wole, J.A., Cuhwak, P.D., and Okeniyi, S.O. (2002). *Chronopharmacokinetics of Acetaminophen in Healty Human Volunteers*. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet*, 27 : 199-202.

APENDIK A.

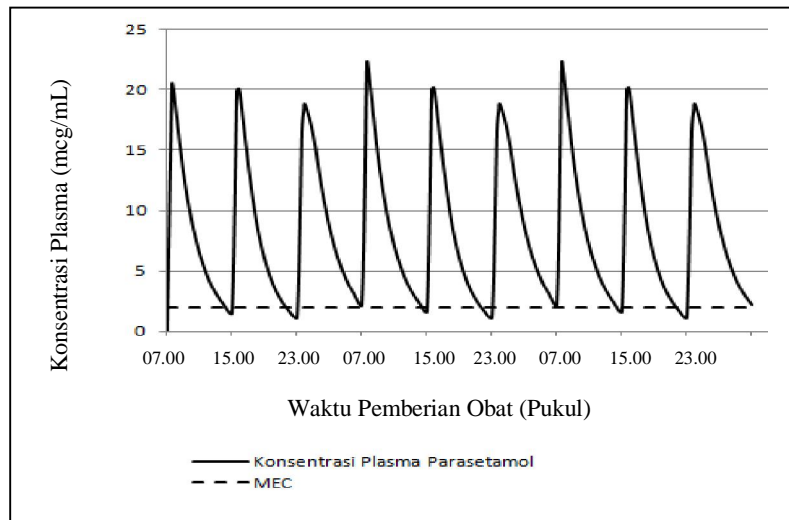


Gambar A.1 Kurva Hasil Fitting Kronofarmakokinetik Parasetamol

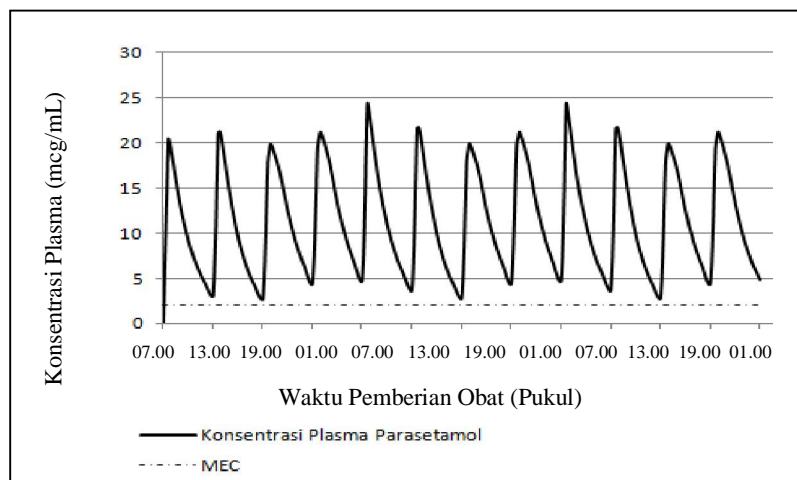


Gambar A.2 Konsentrasi Plasma Parasetamol Dosis 1000 mg Setiap 8 Jam Tanpa Memperhatikan Kronofarmakokinetik

Keterangan : MEC = Minimum Effect Concentration (Konsentrasi Efektif Minimum)



Gambar A.3 Konsentrasi Plasma Parasetamol Dosis 1000 mg Setiap 8 Jam Memperhatikan Kronofarmakokinetik
Keterangan : MEC = Minimum Effect Concentration (Konsentrasi Efektif Minimum)



Gambar A.4 Konsentrasi Plasma Parasetamol Dosis 1000 mg setiap 6 jam Memperhatikan Kronofarmakokinetik
Keterangan : MEC = Minimum Effect Concentration (Konsentrasi Efektif Minimum)

APENDIK B.

Tabel B.1 Konsentrasi Plasma Parasetamol Terhadap Waktu

T (Jam)	Cp Parasetamol (mcg/mL)		
	Pukul 07.30	Pukul 13.00	Pukul 21.00
0	0	0	0
0,25	10,5	8,5	8,5
0,5	22,3	18	13,5
1	18	19,5	18,8
2	16,5	13,5	16,5
3	11,5	10,5	14,8
4	7,8	6,8	14,2
5	6,5	5,8	8,1
6	3,8	2,9	7,1

Keterangan : T = Time (Waktu), Cp = Konsentrasi Plasma

Tabel B.2 Statistika Hasil Fitting Kronofarmakokinetik Parasetamol

Waktu Pemberian Obat	Kronofarmakokinetik Parasetamol	
	r	r ²
07.30	0,92	0,85
13.00	0,96	0,92
21.00	0,93	0,86

Keterangan : r = Koefisien korelasi, r² = Koefisien determinasi

Tabel B.3 Paramater Farmakokinetik Hasil Fitting Parasetamol

Parameter Farmakokinetika	Pukul 07.30	Pukul 13.00	Pukul 21.00
Dosis (mg)	1000	1000	1000
K _a (Jam ⁻¹)	4,95	3,05	1,82
F	0,90	0,88	0,85
₁ (mL ⁻¹) {10 ⁻⁵ }	2,8	2,89	2,96
_z (Jam ⁻¹)	0,36	0,42	0,34

Keterangan : D = Dosis obat, K_a= Konstanta laju absorpsi, F = Bioavailabilitas Obat, _z= Konstanta laju eliminasi, ₁ = Intersep kurva disposisi pada sumbu Y

Tabel B.4 Parameter Farmakokinetik Hasil Fitting dan Reference Kronofarmakokinetik Parasetamol

Parameter Farmakokinetik	07.00 Ref	07.00	13.00 Ref	13.00	21.00 Ref	21.00
		Fit		Fit		Fit
K _a (Jam ⁻¹)	4,95±1,39	4,95	3,05 ± 2,2	3,05	1,82±2,10	1,82
K _e (Jam ⁻¹)	0,37±0,11	0,36	0,41±0,12	0,42	0,34±0,23	0,34
t _{1/2 a} (Jam)	0,14±0,04	0,14	0,23±0,17	0,23	0,38±0,15	0,38
t _{1/2} (Jam)	1,9±0,44	1,93	1,68±0,67	1,65	2,03±1,34	2,03
T _{max} (Jam)	0,63±0,19	0,6	0,85±0,21	0,8	1±0,22	1
C _{max} (mcg/mL)	22,3±4,24	20,5	20,2±3,43	18,53	19,7±6,61	17,0
CL (mL/menit)	221±44,7	214,3	223±22,3	242,2	191,8± 81,2	191,4

Keterangan : Ref = Reference, Fit = Fitting, K_a= Konstanta laju absorpsi, K_e= Konstanta laju eliminasi, t_{1/2} = Waktu paruh eliminasi, t_{1/2 a} = Waktu paruh absorpsi, T_{max} = Waktu saat konsentrasi plasma obat maksimum, C_{max} = Konsentrasi plasma maksimum obat, CL = Klirens obat



JURNAL FARMASI UDAYANA

JURUSAN FARMASI-FAKULTAS MIPA-UNIVERSITAS UDAYANA

BUKIT JIMBARAN - BALI

• (0361) 703837

• Email: jurnalfarmasiudayana@gmail.com

SURAT PERNYATAAN PERSETUJUAN PEMBIMBING

Yang bertandatangan di bawah ini, menyatakan bahwa :

Artikel dengan judul : PEMANFAATAN SIMULASI FARMAKOKINETIK DALAM MEMREDIKSI
PROFIL KRONOFARMAKOKINETIK PARASETAMOL PADA PEMBERIAN
BERULANG

Disusun oleh : MADE KRISNA ADI JAYA

NIM : 0908505034

Email mahasiswa : krizna_cool@yahoo.co.id.

Telah kami setuju untuk dipublikasi pada "Jurnal Farmasi Udayana".

Demikian surat pernyataan ini kami buat, agar dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Bukit Jimbaran, Kamis, 04 Juli 2013
Pembimbing Tugas Akhir

Dr. rer. nat. I.M.A.G. Wirasuta., M.Si., Apt

NIP. 196804201994021001