

METODE ALTERNATIF ESTIMASI PARAMETER KINETIKA KIMIA PADA MODEL INTERAKSI FARMAKOKINETIKA

MUHAMMAD SYIFA IRFANI^{1*} DAN E. ANDRY DWI KURNIAWAN¹

¹Matematika, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Institut Teknologi Bandung, Indonesia

*alamat email korespondensi: mhmmdsyifa16047@gmail.com

Informasi Artikel	Abstrak/Abstract
<p>Kata Kunci: Farmakokinetika; Interaksi Obat; Particle Swarm Optimization.</p>	<p>Farmakokinetik adalah ilmu yang mempelajari dinamika obat di dalam tubuh, berdasarkan kinetika kimia (laju reaksi). Kinetika kimia yang diterapkan dalam model farmakokinetik dasar adalah laju reaksi orde nol dan orde pertama. Model-model ini hanya merepresentasikan kondisi satu obat di dalam tubuh. Dalam penelitian ini, sebuah model farmakokinetik dikembangkan untuk merepresentasikan keberadaan dua jenis obat di dalam tubuh. Fenomena ini mengindikasikan terjadinya interaksi antar obat, yang mengarah pada konstruksi model yang mendefinisikan parameter laju interaksi antara kedua obat tersebut. Selain itu, estimasi parameter model dilakukan menggunakan metode alternatif, karena metode konvensional seperti metode residual, Wagner-Nelson, dan Loo-Riegelman tidak dapat mengestimasi parameter laju interaksi. Metode-metode konvensional ini dapat diterapkan pada model linear, sedangkan model yang dibangun dalam penelitian ini bersifat nonlinier. Oleh karena itu, penelitian ini mengusulkan estimasi parameter alternatif menggunakan metode Kuadrat Terkecil dan pendekatan metaheuristik (Particle Swarm Optimization). Metode-metode alternatif ini mampu mengestimasi semua parameter model, terutama parameter interaksi obat-obat. Hasil estimasi menunjukkan kesesuaian yang sangat baik dengan data observasi (kesalahan rendah), yang menekankan potensi kedua metode sebagai alat optimasi yang robust dalam pemodelan farmakokinetik. Kedua metode ini mampu menangani data yang dikumpulkan secara acak dan gangguan dalam set data farmakokinetik, sehingga menghasilkan hasil estimasi yang robust.</p>
<p>Keywords: Pharmacokinetics; drug-drug interaction; Particle Swarm Optimization.</p>	<p><i>Pharmacokinetics is the science that studies the dynamics of drugs within the body, based on chemical kinetics (reaction rates). The chemical kinetics applied in basic pharmacokinetic models are zero-order and first-order reaction rates. These models only represent the condition of a single drug within the body. In this study, a pharmacokinetic model is developed to represent the presence of two types of drugs in the body. This phenomenon indicates the occurrence of drug-drug interaction, leading to the construction of a model that defines an interaction rate parameter between the two drugs. Moreover, the estimation of the model parameters is performed using alternative methods, since conventional methods such as the residual method, Wagner-Nelson, and Loo-Riegelman are unable to estimate the interaction rate parameter. These conventional methods are applicable to linear models, whereas the model constructed in this study is nonlinear. Therefore, this research proposes alternative parameter estimation using the Least Squares method and a metaheuristic approach (Particle Swarm Optimization). These alternative methods are capable of estimating all model parameters, particularly the drug-drug interaction parameter. The estimation results show an excellent fit with the observed data (low error), emphasizing the potential of both methods as robust optimization tools in pharmacokinetic modeling. Both methods are able to handle randomly collected data and noise in pharmacokinetic datasets, resulting in robust estimation outcomes.</i></p>

PENDAHULUAN

Memahami cara kerja obat di dalam tubuh bukanlah sekedar soal kandungan kimia atau penentuan dosis. Dibalik itu, terdapat sebuah ilmu sistematis yang menguraikan dinamika kompleks

antara senyawa obat dan respon fisiologis tubuh, yaitu ilmu yang dikenal sebagai farmakokinetika [1]. Dalam dunia farmasi modern, farmakokinetika tidak hanya penting sebagai landasan teori, tetapi juga sebagai alat praktis untuk menjelaskan bagaimana obat diserap,

didistribusikan, dimetabolisme, dan akhirnya diekskresikan dari tubuh manusia [1]–[4]. Selain itu, farmakokinetika juga berguna sebagai pemandu dalam menentukan bagaimana, kapan, dan seberapa banyak obat yang diberikan kepada pasien [1], [5], [6].

Dalam praktik klinis, farmakokinetika memberikan kerangka kerja penting untuk merancang regimen terapi yang optimal. Melalui pendekatan ini, tenaga medis dapat merancang strategi pemberian dosis yang efektif dan aman, dengan mempertimbangkan dua titik kritis yaitu, *Minimum Effective Concentration* (MEC) dan *Minimum Toxic Concentration* (MTC) [1], [2], [6], [7]. MEC merupakan batas minimum kadar obat untuk menghasilkan efek terapeutik, sedangkan MTC menjadi penanda awal timbulnya efek toksik [1], [6]. Pendekatan ini juga diaplikasikan dalam praktek Therapeutic Drug Monitoring (TDM), terutama untuk obat-obatan dengan rentang terapi yang sempit, agar manfaat maksimal tetap tercapai tanpa memicu efek samping yang merugikan [1], [2], [7].

Ilmu ini menjadi alat penting untuk menentukan dosis yang sesuai, interval pemberian, serta durasi terapi, guna memastikan efektivitas klinis sekaligus meminimalkan resiko toksisitas. Pengetahuan tentang farmokokinetika juga memungkinkan dokter dan apoteker mempertimbangkan aspek individual pasien, seperti usia, berat badan, fungsi ginjal, serta potensi interaksi antar obat. Perkembangan dalam riset farmakokinetika selama beberapa dekade terakhir telah meningkatkan kualitas formulasi serta metode administrasi obat, termasuk meningkatkan bioavailabilitas dan mengurangi efek samping [3]–[5], [8]–[11].

Dinamika konsentrasi obat di dalam plasma darah telah dikaji menggunakan pendekatan model matematika, terutama model satu dan dua kompartemen [1], [3], [6], [9], [10], [12], [13]. Pendekatan ini membantu merepresentasikan perubahan kadar obat seiring waktu dan kompleksitas distribusi ke jaringan tubuh. Setiap kompartemen secara konseptual mewakili kelompok jaringan yang berbeda, tergantung pada perfusi darah dan sifat farmakokinetik obat.

Interaksi antar obat juga menjadi faktor penting dalam studi farmakokinetika [4], [14]–[17]. Penggunaan dua atau lebih obat secara bersamaan dapat mempengaruhi proses ADME dan berdampak langsung pada keberhasilan atau kegagalan terapi. Studi terkini bahkan menyoroti

pentingnya aspek ini dalam pengobatan penyakit kronis seperti hipertensi, diabetes, dan kanker, dimana terapi kombinasi sering kali tidak terhindarkan [17]–[20]. Beberapa penelitian menggunakan pendekatan model kompartemen farmakokinetika untuk menggambarkan efek interaksi tersebut secara lebih kuantitatif [4], [7], [17], [21].

Meskipun beberapa pendekatan matematis telah dilakukan, proses estimasi parameter model sering kali mengandalkan pendekatan klasik seperti residual, Wagner-Nelson dan Loo-Riegelman yang memiliki keterbatasan dalam menangani dinamika sistem yang bersifat non-linier atau kompleks [4]. Ketika model dikembangkan lebih lanjut ke dalam sistem non-linear, kompleksitas hubungan antar variabel menjadi semakin tinggi. Sehingga diperlukan metode estimasi yang lebih fleksibel dan adaptif dalam menghadapi permasalahan yang ada [4].

Berangkat dari hal tersebut, penelitian ini berupaya untuk mengeksplorasi metode alternatif dalam estimasi parameter model farmakokinetika, dengan memfokuskan pada model satu dan dua kompartemen. Dua metode estimasi yang digunakan adalah metode *Least Square* dan metaheuristik yaitu *Particle Swarm Optimization* (PSO). Metode *Least Square* dipertimbangkan karena kemampuannya dalam menangani optimasi fungsi kesalahan secara umum [22], sementara PSO dipilih karena keunggulannya dalam eksplorasi ruang solusi yang lebih presisi dengan error yang lebih kecil [11], [23], [24]. Perbandingan performa kedua metode ini diharapkan memberikan wawasan baru mengenai pendekatan estimasi yang lebih optimal dalam pemodelan farmakokinetika, khususnya untuk aplikasi klinis dan pengembangan terapi obat yang lebih akurat.

METODE PENELITIAN

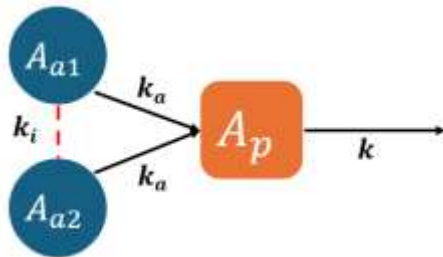
Pada pembahasan ini, dibahas mengenai kontruksi model interaksi farmakokinetika, analisis kebaruan/modifikasi model, data, metode *Least-Square*, dan algoritma *Particle Swarm Optimization* (PSO).

Model Interaksi Farmakokinetika

Model kompartemen farmakokinetika direpresentasikan sebagai model satu, dua, tiga atau bahkan multi kompartement [1], [6]. Pandangan terhadap kondisi tubuh dan analisis

terhadap konsentrasi obat di dalam tubuh menjadi alasan utama penggunaan jumlah kompartemen pada model. Penelitian ini membahas model untuk rute oral dengan pemberian dua buah obat secara bersamaan. Akibat dari pemberian dua buah obat secara bersamaan yaitu berkurangnya jumlah obat yang terserap ke dalam sistemik (plasma darah). Hal ini terjadi karena terdapat fenomena interaksi obat yang dapat mempengaruhi efektivitas obat di dalam tubuh [4]. Interaksi obat ini terjadi pada proses absorpsi obat di gastrointestinal [4].

Model direpresentasikan sebagai sistem persamaan diferensial yang terdiri dari A_p (jumlah obat di plasma darah/sentral), A_{a1} (jumlah obat pertama di gastrointestinal), A_{a2} (jumlah obat kedua di gastrointestinal). Sistem tersebut memberikan interpretasi terhadap perubahan jumlah obat untuk setiap waktu. Fenomena interaksi diasumsikan hanya mempengaruhi pada proses absorpsi obat yang pertama sebesar $k_i A_{a1} A_{a2}$, dengan k_i merupakan parameter interaksi dua buah obat. Akibatnya model interaksi farmakokinetika dapat direpresentasikan pada **Gambar 1**.



Gambar 1. Diagram alir model interaksi farmakokinetika satu kompartemen.

Berdasarkan asumsi dan **Gambar 1**, model interaksi farmakokinetika dibangun atas persamaan diferensial biasa sebagai berikut:

$$\frac{dA_p}{dt} = k_a(A_{a1} + A_{a2}) - kA_p, \quad (1)$$

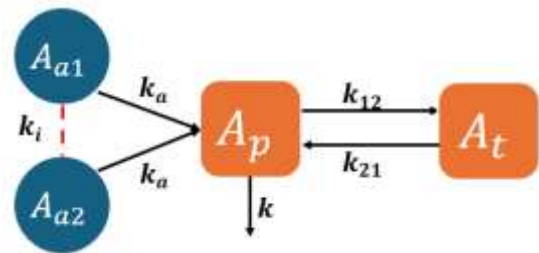
$$\frac{dA_{a1}}{dt} = -k_a A_{a1} - k_i A_{a1} A_{a2}, \quad (2)$$

$$\frac{dA_{a2}}{dt} = -k_a A_{a2}, \quad (3)$$

dengan $k_a, k, k_i > 0$, $A_p(0) = 0$ dan $A_{a1}(0) = A_{a2}(0) = 100$. Perhatikan bahwa model interaksi farmakokinetika memuat beberapa parameter yaitu k_a parameter laju absorpsi, k parameter laju eliminasi dan $k_i A_{a1} A_{a2}$ merupakan suku interaksi yang mempengaruhi proses absorpsi pada jumlah

obat yang pertama. Persamaan (1) merepresentasikan perubahan jumlah obat pada kompartemen plasma darah. Sementara itu, persamaan (2) dan (3) merepresentasikan proses penyerapan (absorpsi) obat dari gastrointestinal menuju plasma darah.

Kemudian tubuh direpresentasikan sebagai dua kompartemen yaitu sentral (plasma) dan tissue. Hal ini ditekankan akibat adanya perbedaan perpusi pada masing-masing jaringan di dalam tubuh [1], [4]–[6]. Plasma darah memiliki tingkat perpusi yang lebih tinggi dibandingkan dengan tissue. Jaringan tissue bisa berupa otak, tulang, lemak, kulit dan jaringan lainnya selain plasma darah [7], [25]. Berdasarkan asumsi tersebut ilustrasinya dapat dilihat pada **Gambar 2**.



Gambar 2. Diagram alir model interaksi farmakokinetika dua kompartemen.

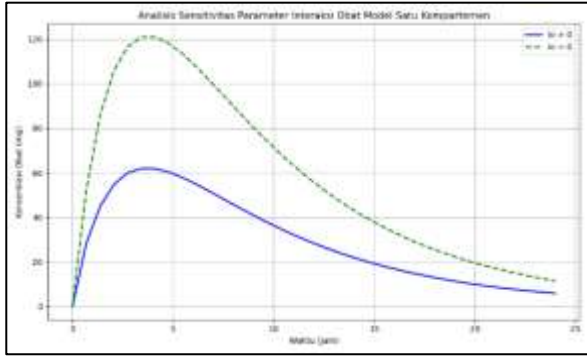
Akibatnya model interaksi farmakokinetika dua kompartemen dapat direpresentasikan sebagai persamaan diferensial biasa berikut

$$\frac{dA_p}{dt} = k_a(A_{a1} + A_{a2}) - (k - k_{12})A_p + k_{21}A_t, \quad (4)$$

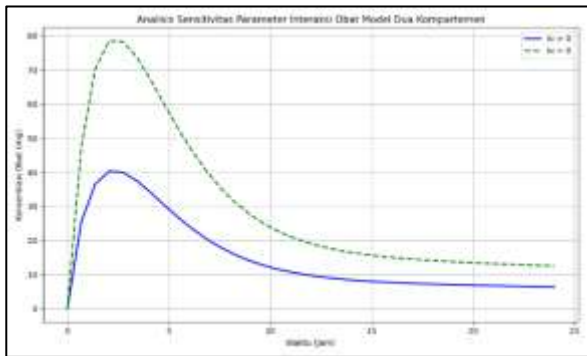
$$\frac{dA_t}{dt} = k_{12}A_p - k_{21}A_t, \quad (5)$$

Sementara itu, untuk proses penyerapan (absorpsi) obat dari gastrointestinal menuju plasma mengikuti persamaan (2) dan (3) yang mempertimbangkan fenomena interaksi obat.

Model ini memiliki kebaruan dengan adanya parameter interaksi antar dua buah obat (k_i). Jika salah satu obat tidak berpengaruh terhadap obat lainnya maka nilai $k_i = 0$, namun jika $k_i > 0$ maka salah satu obat mempengaruhi obat lainnya pada proses penyerapan (absorpsi) ke plasma darah. Keberpengaruhan parameter interaksi ini dapat dilihat pada hasil analisis sensitivitas berdasarkan **Gambar 3**.



(a)



(b)

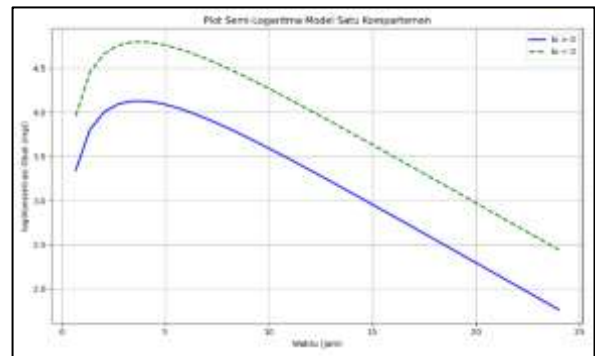
Gambar 3 Analisis sensitivitas parameter laju interaksi (a) model satu kompartemen (b) model dua kompartemen.

Gambar 3 menunjukkan bahwa dua buah obat tidak ada pengaruh terhadap jumlah obat yang terabsorpsi menuju plasma darah ketika $k_i = 0$. Namun ketika nilai $k_i > 0$ jumlah obat yang terabsorpsi di plasma darah menjadi berkurang atau kurva berada dibawah kurva ketika $k_i = 0$. Selain itu, pada kurva semi-log **Gambar 4** juga memberikan informasi yang jelas terkait penurunan jumlah obat di plasma darah akibat interaksi obat.

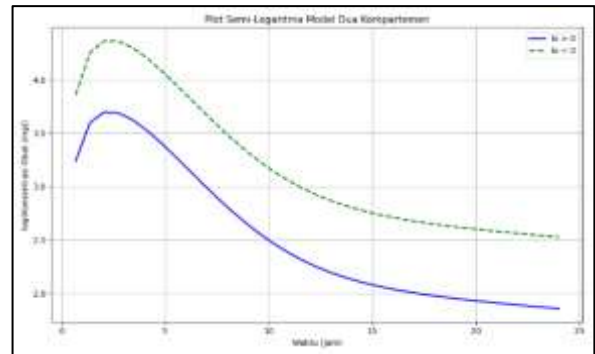
Metode Iterasi Least Square Error

Estimasi parameter dengan menggunakan metode *Least Square* pada model farmakokinetika diperlukan solusi eksak dari model. Model yang telah diperkenalkan merupakan sebuah model non-linear pada kinetika absorpsi, sehingga solusi eksak tidak mudah untuk ditemukan. Pada artikel ini akan menggunakan metode *Least Square* untuk estimasi parameter. Metode ini bisa digunakan tanpa solusi eksak dari model farmakokinetika. Algoritma metode *Least Square* yaitu: [22].

1. Menentukan nilai awal parameter yang akan diestimasi.
2. Mendefinisikan fungsi tujuan yang akan dioptimasi yaitu $S = \sum (y_{data} - y_{prediksi})^2$.
3. Menentukan hasil minimum pada fungsi tujuan dengan optimasi.
4. Iterasi berhenti ketika diperoleh hasil optimal dari meminimumkan fungsi tujuan.



(a)



(b)

Gambar 4. Plot semi-logaritma konsentrasi obat di dalam plasma darah (a) model satu kompartemen (b) model dua kompartemen.

Algoritma Particle Swarm Optimization (PSO)

Algoritma *Particle Swarm Optimization* (PSO), seperti yang telah dijelaskan dalam [23], [24], [26], merupakan teknik optimasi metaheuristik yang terinspirasi dari perilaku kolektif fenomena alam seperti kawanan burung atau gerombolan ikan. PSO pertama kali dikembangkan oleh Kennedy dan Eberhart pada tahun 1995. Dalam PSO, setiap agen yang disebut partikel merepresentasikan koordinat dari solusi potensial dalam ruang pencarian. Selama iterasi, partikel-partikel ini mengeksplorasi ruang solusi

dengan menyesuaikan posisi dan kecepatannya berdasarkan pengalaman individu serta pengalaman kelompok (*swarm*).

Pada penelitian ini, PSO digunakan untuk mengestimasi nilai parameter pada model farmakokinetika yang telah didefinisikan. Solusi optimal ditentukan sebagai parameter yang paling meminimalkan *error* antara solusi numerik dari system persamaan diferensial dengan data aktual. *swarm* didefinisikan sebagai berikut:

$$Swarm = \{x_1, x_2, \dots, x_n | x_i \in (\theta_1, \theta_2, \dots, \theta_m)\}$$

dimana x_i merupakan partikel yang berisi nilai-nilai parameter dalam batas $\theta_1, \theta_2, \dots, \theta_m$. Partikel bergerak dalam ruang parameter untuk meminimalkan fungsi objektif, yaitu $S = \sum (y_{data} - y_{prediksi})^2$ seperti metode *Least Square*.

Vektor kecepatan setiap partikel diperbarui menggunakan equation :

$$v_i(t+1) = c_0 v_i(t) + c_1 r_i^1 (x_i^{pbest} - x_i(t)) + c_2 r_i^2 (x^{gbest} - x_i(t))$$

Vektor kecepatan ini terdiri dari tiga kompartemen utama yaitu, komponenn inersia yang dilambangkan dengan c_0 , berfungsi untuk mempertahankan gerakan partikel ke arah sebelumnya; komponen pembelajaran individu yang dilambangkan dengan c_1 , melibatkan bilangan acak r_i^1 untuk mengarahkan partikel menuju posisi terbaiknya sendiri x_i^{pbest} ; komponen pembelajaran global yang dilambangkan dengan c_2 , melibatkan bilangan acak r_i^2 untuk mengarahkan partikel menuju posisi terbaik global yang ditemukan oleh seluruh populasi yaitu x^{gbest} .

Vektor kecepatan ini secara dinamis menyesuaikan kecepatan kolektif dari *swarm*. Setelah vektor kecepatan dihitung, langkah selanjutnya adalah memperbarui posisi masing-masing partikel, yang dilambangkan dengan x_i , berdasarkan kecepatan baru tersebut. Pembaruan posisi dilakukan dengan equation:

$$x_i(t+1) = x_i(t) + v_i(t+1)$$

Algoritma *Particle Swarm Optimization* (PSO):

Input: SwarmSize, MaxIt, d, c₁, c₂, ub, lb

Output: x^{gbest}, F

Random initialization of population

for each t (t ∈ MaxIt) do,

for each i (i ∈ N_{pop}) do,

for each j (j ∈ d) do,

velocity update by

$$v_i(t+1) = c_0 v_i(t) + c_1 r_i^1 (x_i^{pbest} - x_i(t)) + c_2 r_i^2 (x^{gbest} - x_i(t))$$

position update by

$$x_i(t+1) = x_i(t) + v_i(t+1)$$

end

fitness evaluation (F(x_i) = J(x_i))

if F(x_i(t+1)) < F(x_i^{pbest}(t)) then,

$$x_i^{pbest}(t) = x_i(t+1)$$

end

if F(x_i^{pbest}(t)) < F(x^{gbest}) then,

$$x^{gbest} = x_i^{pbest}(t)$$

end

end

end

Data

Estimasi parameter sebuah model matematika membutuhkan sebuah data. Pada penelitian ini data yang digunakan merupakan data yang dibangkitkan (data sintetis) dari sebuah model matematika dengan parameter yang ditentukan [4]. Data tersebut diambil secara acak beberapa data sintetis kompartemen sentral (plasma darah) untuk estimasi dan harapannya data dapat merepresentasikan hasil eksperimen farmakokinetika. Hasil estimasi dapat divalidasi dari nilai kedekatan data dengan model (*error*) dengan menggunakan perhitungan nilai RMSE serta plotting data sintetis dengan hasil estimasi. Selain itu, pemberian *noise* (gangguan) terhadap data dapat akan diberikan, sehingga dapat menunjukkan bahwa metode estimasi bersifat robust dan dapat merepresentasikan kondisi data real (terdapat human *error*).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Model Satu Kompartemen

Secara klinis pasien biasanya diberikan obat dalam jumlah yang lebih dari satu untuk dikonsumsi secara bersamaan. Fenomena tersebut menjadi salah satu alasan adanya interaksi obat di

dalam tubuh yang dapat memberikan efek terapi atau toksik. Pada penelitian ini, mengangkat sebuah kasus yang paling sederhana yaitu pemberian dua obat secara bersamaan. Kasus ini diasumsikan mengikuti model yang telah dibangun (model interaksi farmakokinetika). Kemudian akan dilakukan estimasi terhadap parameter pada model tersebut dengan metode Least Square dan PSO.

Data yang digunakan dalam estimasi parameter merupakan data sintetis hasil simulasi model dengan nilai parameter pada **Tabel 1**. Dosis yang diberikan sebesar 100 mg untuk masing-masing obat yang diberikan secara oral. Data sintetis untuk estimasi diperoleh dari tiga skema simulasi dengan variasi nilai parameter interaksi. Skema pertama diasumsikan nilai $k < k_i < k_a$, skema kedua $k_i < k < k_a$ dan skema ketiga $k < k_a < k_i$. Nilai parameter tersebut diambil dari beberapa referensi skema pertama, kedua dan ketiga masing-masing merupakan nilai parameter farmakokinetika obat Azithromycin [27], Banazepiril [28] dan Naproxen [29].

Tabel 1. Nilai parameter untuk data sintetis yang dibangkitkan.

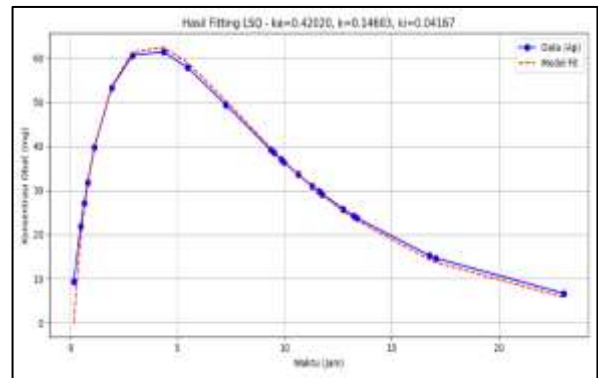
Model Satu Kompartemen			
Parameter	Skema 1	Skema 2	Skema 3
k_a	0.4670	1.4680	0.2420
k_i	0.1976	0.4231	0.5628
k	0.1330	0.7690	0.0340

Data pada **Tabel 1** digunakan untuk estimasi parameter dengan pengambilan data secara acak (diambil sebagian data simulasi). Hasil estimasi parameter model satu kompartemen dengan menggunakan metode *Least Square* dapat dilihat pada **Tabel 2**. Skema ketiga mendapatkan hasil yang baik ketika data diambil secara acak dengan RMSE sebesar 0.9976. Skema yang lainnya juga dapat memperoleh hasil estimasi dengan baik ketika pengambilan data secara acak.

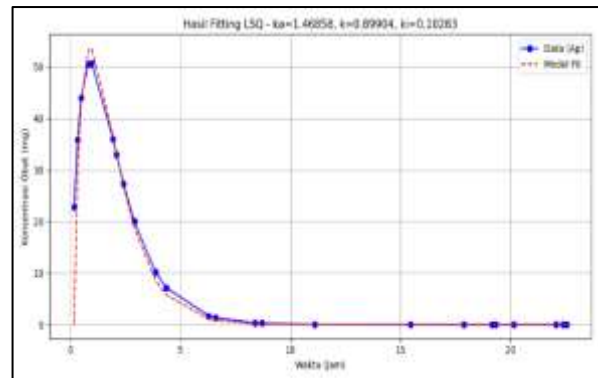
Tabel 2. Hasil estimasi parameter dengan metode *Least Square*.

Model Satu Kompartemen			
Parameter	Skema 1	Skema 2	Skema 3
k_a	0.4202	1.4686	0.2216
k_i	0.0417	0.1028	0.0413
k	0.1460	0.8990	0.0377
RMSE	2.0729	4.9346	0.9976

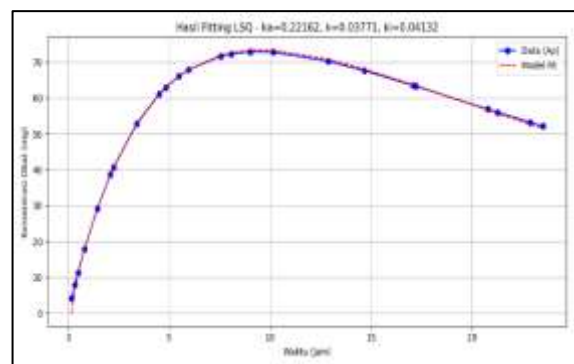
Selain itu, hasil estimasi dapat dilihat secara visual kedekatan data dengan estimasi pada **Gambar 5** Konsentrasi maksimum dari data dengan hasil estimasi memberikan visual yang sesuai dan mengikuti trend data. Hal ini dapat disimpulkan bahwa pengambilan data secara acak dan kombinasi parameter yang berbeda dapat diatasi oleh metode *Least Square* dengan baik.



(a)



(b)



(c)

Gambar 5. Plot data sintetis dengan data estimasi metode *Least Square*.

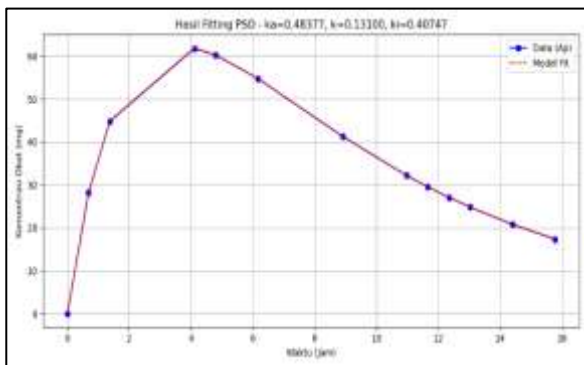
Algoritma *Particle Swarm Optimization* (PSO) akan digunakan untuk estimasi parameter model interaksi farmakokinetika. Algoritma ini

digunakan karena dapat mengatasi kompleksitas suatu model non-linear. Data sintetis yang disimulasikan dengan nilai parameter pada **Tabel 3** akan digunakan untuk estimasi parameter dengan PSO.

Tabel 3. Hasil estimasi parameter dengan metode PSO.

Model Satu Kompartemen			
Parameter	Skema 1	Skema 2	Skema 3
k_a	0.4838	1.4733	0.3110
k_i	0.4075	0.4487	0.5562
k	0.1310	0.7677	0.0368
RMSE	0.1069	0.0032	5.3044

Hasil estimasi parameter dengan metode PSO dapat dilihat pada **Tabel 3** dan secara visual kedekatan data dengan hasil estimasi dapat dilihat pada **Gambar 6**. Berdasarkan hasil estimasi pada **Tabel 3** PSO dapat menangkap hasil estimasi dengan sangat baik akibat nilai RMSE yang rendah untuk setiap skema. Algoritma PSO juga dapat menangkap konsentrasi dan waktu maksimum dengan sangat baik yang ditunjukkan pada **Gambar 6**.



Gambar 6. Plot data sintetis dengan data estimasi metode PSO skema.

Model Dua Kompartemen

Selanjutnya kasus tersebut diasumsikan mengikuti model dua kompartemen, dengan data sintetis berdasarkan nilai parameter pada **Tabel 4** dan jenis obat yang sama seperti model satu kompartemen. Pada model dua kompartemen juga diterapkan tiga skema yaitu (i) $k < k_i < k_a$, (ii) $k_i < k < k_a$ dan (iii) $k < k_a < k_i$, dan masing-masing skema merupakan nilai parameter farmakokinetika obat Azithromycin [27], Banazepiril [28] dan Naproxen [29].

Tabel 4. Nilai parameter untuk data sintetis yang dibangkitkan.

Model Dua Kompartemen			
Parameter	Skema 1	Skema 2	Skema 3
k_a	0.4670	1.4680	0.2420
k_i	0.1976	0.4231	0.5628
k	0.1330	0.7690	0.0340
k_{12}	0.2840	0.6560	0.1950
k_{21}	0.0550	0.0450	0.0110

Hasil estimasi model dua kompartemen dengan menggunakan metode *Least Square* diperoleh pada **Tabel 5** Skema kedua dengan pengambilan data secara acak dapat mengestimasi parameter sangat baik dengan nilai RMSE 0.0099. Namun untuk ketiga skema yang dilakukan dapat memberikan informasi bahwa metode *Least Square* dapat memperoleh hasil estimasi dengan baik ketika pengambilan data secara acak dan kompleksitas dari model dua kompartemen.

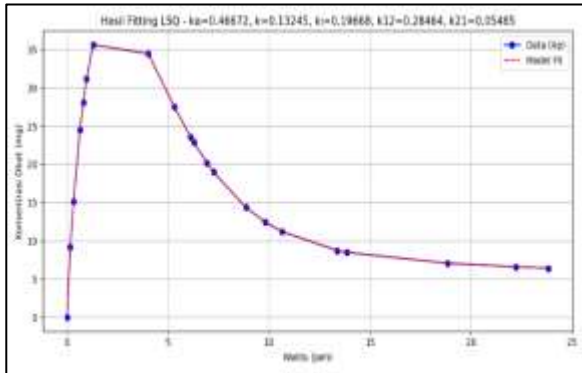
Tabel 5. Hasil estimasi parameter dengan metode *Least Square*.

Model Dua Kompartemen			
Parameter	Skema 1	Skema 2	Skema 3
k_a	0.4667	1.4694	0.3889
k_i	0.1967	0.4307	0.1686
k	0.1325	0.7691	0.2031
k_{12}	0.2846	0.6552	2.4703
k_{21}	0.0549	0.0449	4.6159
RMSE	0.0103	0.0099	0.9502

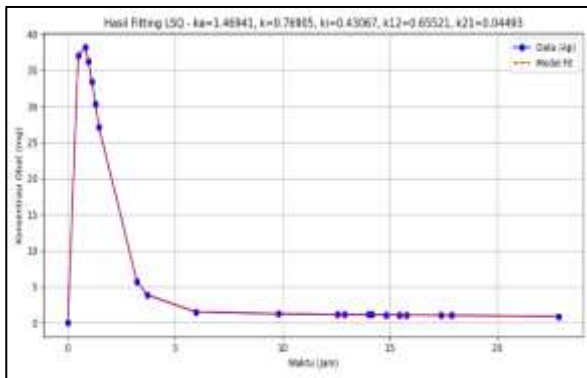
Perhatikan **Gambar 7** memberikan hasil visual dari estimasi parameter dengan metode *Least Square*. Hasil estimasi menunjukkan kedekatan antara data dengan estimasi yang sangat baik. Konsentrasi maksimum antara data dan model dua kompartemen sangat dekat serta fase eliminasi yang menurun secara eksponensial juga dapat diestimasi dengan baik.

Kemudian untuk estimasi dengan menggunakan algoritma PSO juga memperoleh hasil estimasi yang baik. Nilai RMSE yang rendah menunjukkan bahwa PSO dapat mengatasi pengambilan data secara acak serta kompleksitas model farmakokinetika. Pada kasus $k_i < k < k_a$ hasil estimasi diperoleh dengan sangat baik karena nilai RMSE 0.0028 (**Tabel 6**). **Gambar 8** memberikan hasil estimasi secara visual dan PSO dapat menangkap estimasi dengan sangat baik. Pengambilan data secara acak dan kompleksitas

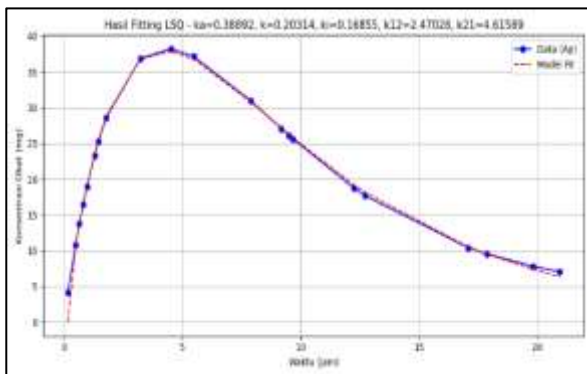
model dua kompartemen juga dapat diatasi dengan sangat baik.



(a)



(b)

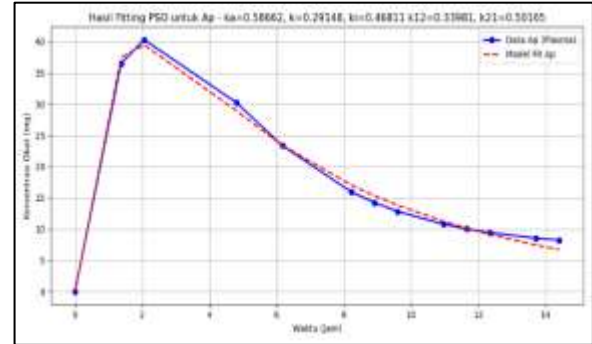


(c)

Gambar 7. Plot data sintetis dengan data estimasi metode *Least Square*.

Tabel 6. Hasil estimasi parameter dengan metode PSO.

Model Dua Kompartemen			
Parameter	Skema 1	Skema 2	Skema 3
k_a	0.5866	1.4716	0.2836
k_i	0.4681	0.4678	1.5310
k	0.2915	0.7592	0.2086
k_{12}	0.3398	0.6632	0.3171
k_{21}	0.5017	0.0443	1.5602
RMSE	0.8973	0.0028	0.1662



Gambar 8. Plot data sintetis dengan data estimasi metode PSO.

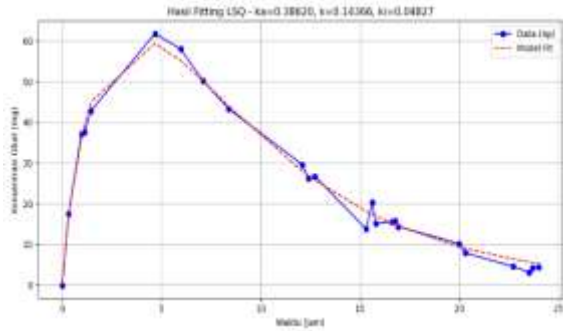
Simulasi Efek Gangguan Data

Pada pembahasan ini diberikan noise terhadap data yang akan diestimasi. Noise (gangguan) yang diberikan secara acak berada pada interval nilai 0 – 2. Pemberian noise ini bertujuan untuk menggambarkan kondisi ketika terjadi human error terhadap pengambilan data observasi.

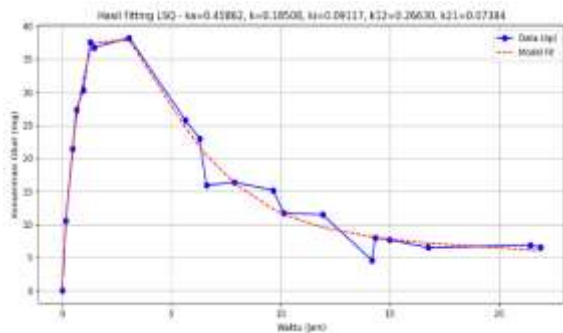
Hasil estimasi untuk model satu kompartemen diperoleh pada **Tabel 7** dengan error yang diperoleh rendah. Hal ini menunjukkan bahwa metode estimasi yang digunakan bersifat robust ketika terdapat noise pada data. **Gambar 9** menunjukkan kedekatan hasil estimasi dengan metode *Least Square* (LSQ) dan *Particle Swarm Optimization* (PSO). Kedua metode tersebut dapat menangkap pola data dengan *noise* untuk model satu kompartemen.

Tabel 7. Hasil estimasi parameter model satu kompartemen.

Model Satu Kompartemen		
Parameter	LSQ	PSO
k_a	0.3862	0.4197
k_i	0.0483	0.0594
k	0.1437	0.1405
RMSE	1.7493	1.7372



(a)



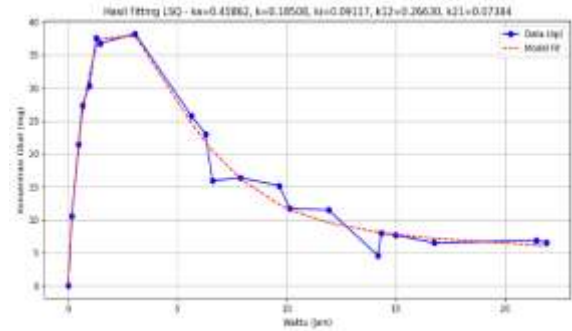
(b)

Gambar 10. Plot data sintesis dengan data estimasi (a) LSQ (b) PSO.

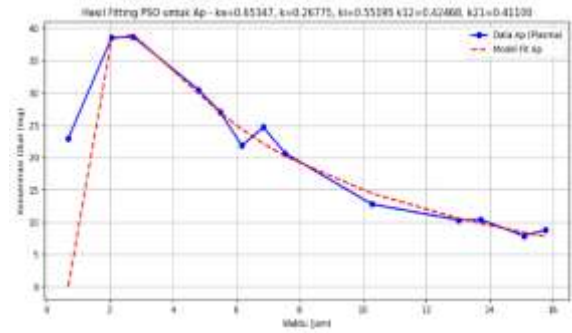
Kemudian untuk model dua kompartemen juga diberikan noise dengan nilai pada interval 0 – 2. Hasil estimasi model dua kompartemen juga menunjukkan kedekatan yang baik berdasarkan **Gambar 10**. Data dengan noise (gangguan) dapat diatasi dengan baik dalam estimasi parameter kedua metode. **Tabel 8** menunjukkan performa yang baik dari kedua metode dalam menangkap pola dan estimasi parameter model dua kompartemen. Parameter model interaksi farmakokinetika dapat diperoleh semua dengan metode LSQ dan PSO.

Tabel 8. Hasil estimasi parameter model dua-kompartemen.

Parameter	Model Dua Kompartemen	
	LSQ	PSO
k_a	0.4586	0.6535
k_i	0.0912	0.5520
k	0.1851	0.2678
k_{12}	0.2663	0.4247
k_{21}	0.0738	0.4110
RMSE	1.6508	6.4614



(a)



(b)

Gambar 11. Plot data sintesis dengan data estimasi (a) LSQ (b) PSO.

Hasil pada **Gambar 11** menjadi solusi dalam kasus estimasi model farmakokinetika pada bidang farmasi yang tidak dapat dilakukan oleh metode residual, Wagner-Nelson dan Loo-Riegelman. Metode tersebut hanya terbatas pada estimasi model farmakokinetika linear, sementara itu metode LSQ dan PSO yang telah diperkenalkan dapat memperoleh estimasi parameter pada model non-linear.

SIMPULAN

Parameter yang diestimasi merepresentasikan parameter laju absorpsi, interaksi, distribusi dan eliminasi. Hasil estimasi dengan menggunakan metode *Least Square* dan PSO menunjukkan bahwa model berhasil menangkap dinamika utama dari konsentrasi obat terhadap waktu. Lebih jauh lagi hasil estimasi parameter digunakan sebagai suatu model yang dapat memprediksi konsentrasi obat di dalam plasma darah, bioavailabilitas, atau perencanaan (regimen) dosis untuk pasien. Selain itu, Metode *Least Square* dan PSO dapat mengatasi masalah estimasi parameter model interaksi farmakokinetika satu dan dua kompartemen, karena metode residual, Wagner-Nelson dan Loo-

Riegelmann hanya dapat digunakan untuk model yang linear.

REFERENSI

- [1] L. Shargel, S. Wu-Pong, And A. B. C. Yu, *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics*, No. 1. 2012.
- [2] W. Gössling, "Handbook Of Basic Pharmacokinetics Including Clinical Applikations. Von Wolfgang A. Ritschel. 4th Edition 1992. 588 Pages. Isbn 3-7692-1547-8 (Dav K)," *Pharm. Unserer Zeit*, Vol. 22, No. 3, 1993.
- [3] M. Savva, "A Mathematical Treatment Of Multiple Intermittent Intravenous Infusions In A One-Compartment Model," *Comput. Methods Programs Biomed.*, Vol. 205, 2021.
- [4] D. Zulkarnaen, M. S. Irfani, And E. S. Erianto, "Drug-Drug Interactions Pharmacokinetic Models With Extravascular Administration: Estimation Of Elimination And Absorption Rate Constants," *Jtam (Jurnal Teor. Dan Apl. Mat.*, Vol. 7, No. 4, P. 1077, 2023.
- [5] N. Sa'adah, A. M. Widodo, And Indarsih, "Drug Elimination In Two-Compartment Pharmacokinetic Models With Nonstandard Finite Difference Approach," *Iaeng Int. J. Appl. Math.*, Vol. 50, No. 2, 2020.
- [6] Y. A. Eds. Shargel L, Wu-Pong S, "Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics, 6e. Mcgraw Hill," 2022.
- [7] M. A. Hedaya, *Basic Pharmacokinetics*. 2012.
- [8] X. Wu, J. Li, And F. Nekka, "Closed Form Solutions And Dominant Elimination Pathways Of Simultaneous First-Order And Michaelis–Menten Kinetics," *J. Pharmacokinet. Pharmacodyn.*, Vol. 42, No. 2, 2015.
- [9] X. Wu, M. Chen, And J. Li, "Constant Infusion Case Of One Compartment Pharmacokinetic Model With Simultaneous First-Order And Michaelis–Menten Elimination: Analytical Solution And Drug Exposure Formula," *J. Pharmacokinet. Pharmacodyn.*, Vol. 48, No. 4, Pp. 495–508, 2021.
- [10] O. Egbelowo, "Nonlinear Elimination Of Drugs In One-Compartment Pharmacokinetic Models: Nonstandard Finite Difference Approach For Various Routes Of Administration," *Math. Comput. Appl.*, Vol. 23, No. 2, 2018.
- [11] Y. Qiao, H. Xu, And H. Qi, "Numerical Simulation Of A Two-Compartment Fractional Model In Pharmacokinetics And Parameters Estimation," *Math. Methods Appl. Sci.*, Vol. 44, No. 14, 2021.
- [12] F. R. Giordano, W. P. Fox, And S. B. Horton, *A First Course In Mathematical Modeling. (Fifth Edition)*. 2014.
- [13] C. N. Angstmann, A. M. Erickson, B. I. Henry, A. V. Mcgann, J. M. Murray, And J. A. Nichols, "Fractional Order Compartment Models," *Siam J. Appl. Math.*, Vol. 77, No. 2, 2017.
- [14] B. D. Snyder, T. M. Polasek, And M. P. Doogue, "Drug Interactions: Principles And Practice," *Aust. Prescr.*, Vol. 35, No. 3, 2012.
- [15] T. G. Kennedy-Dixon, M. Gossell-Williams, J. Hall, And B. Anglin-Brown, "The Prevalence Of Major Potential Drug-Drug Interactions At A University Health Centre Pharmacy In Jamaica," *Pharm. Pract. (Granada)*, Vol. 13, No. 4, 2015.
- [16] H. Babak, A. Mohsen, And H. Zokaei, "Investigation Of Drug -Drug Interactions Status, In University-Based Pharmacies, In Lorestan, Iran," *Rev. Latinoam. Hipertens.*, Vol. 14, No. 3, 2019.
- [17] C. Palleria *Et Al.*, "Pharmacokinetic Drug-Drug Interaction And Their Implication In Clinical Management," *Journal Of Research In Medical Sciences*, Vol. 18, No. 7. 2013.
- [18] L. M. B. Neves *Et Al.*, "Drug Interactions Pharmacology: A Narrative Review," *Am.*

- J. Pharmacol. Toxicol.*, Vol. 17, No. 1, 2022.
- [19] H. Babak, A. Mohsen, And H. Zokaei, "Investigation Of Drug-Drug Interactions Status, In University-Based Pharmacies, In Lorestan, Iran," *Rev. Latinoam. Hipertens.*, Vol. 14, No. 3, 2019.
- [20] H. Hasnain *Et Al.*, "Drug-Drug Interaction; Facts And Comparisons With National And International Bench Marks. A Threat More Than A Challenge For Patient Safety In Clinical And Economic Scenario," *Prof. Med. J.*, Vol. 24, No. 03, 2017.
- [21] P. Poulin, C. E. C. A. Hop, Q. Ho, J. S. Halladay, S. Haddad, And J. R. Kenny, "Comparative Assessment Of In vitro–In vivo Extrapolation Methods Used For Predicting Hepatic Metabolic Clearance Of Drugs," *J. Pharm. Sci.*, 2012.
- [22] B. Cantó, C. Coll, And E. Sánchez, "Estimation Of Parameters In A Structured Sir Model," *Adv. Differ. Equations*, Vol. 2017, No. 1, 2017.
- [23] V. A. Navarro Valencia, Y. Díaz, J. M. Pascale, M. F. Boni, And J. E. Sanchez-Galan, "Using Compartmental Models And Particle Swarm Optimization To Assess Dengue Basic Reproduction Number R_0 For The Republic Of Panama In The 1999-2022 Period," *Heliyon*, Vol. 9, No. 4, P. E15424, 2023.
- [24] H. Gupta And O. P. Verma, "A Novel Hybrid Coyote–Particle Swarm Optimization Algorithm For Three-Dimensional Constrained Trajectory Planning Of Unmanned Aerial Vehicle," *Appl. Soft Comput.*, Vol. 147, P. 110776, 2023.
- [25] D. K. Barupal And O. Fiehn, "Generating The Blood Exposome Database Using A Comprehensive Text Mining And Database Fusion Approach," *Environ. Health Perspect.*, Vol. 127, No. 9, Pp. 2825–2830, 2019.
- [26] A. Sa'adah, A. Sasmito, And A. A. Pasaribu, "Comparison Of Genetic Algorithm (Ga) And Particle Swarm Optimization (Pso) For Estimating The Susceptible-Exposed-Infected-Recovered (Seir) Model Parameter Values," *J. Inf. Syst. Eng. Bus. Intell.*, Vol. 10, No. 2, Pp. 290–301, 2024.
- [27] B. M. Chen, Y. Z. Liang, X. Chen, S. G. Liu, F. L. Deng, And P. Zhou, "Quantitative Determination Of Azithromycin In Human Plasma By Liquid Chromatography-Mass Spectrometry And Its Application In A Bioequivalence Study," *J. Pharm. Biomed. Anal.*, Vol. 42, No. 4, Pp. 480–487, 2006.
- [28] M. R. Rezk And K. A. Badr, "Development, Optimization And Validation Of A Highly Sensitive Uplc-Esi-MS/MS Method For Simultaneous Quantification Of Amlodipine, Benazepril And Benazeprilat In Human Plasma: Application To A Bioequivalence Study," *J. Pharm. Biomed. Anal.*, Vol. 98, Pp. 1–8, 2014.
- [29] D. P. Patel, P. Sharma, M. Sanyal, P. Singhal, And P. S. Shrivastav, "Challenges In The Simultaneous Quantitation Of Sumatriptan And Naproxen In Human Plasma: Application To A Bioequivalence Study," *J. Chromatogr. B Anal. Technol. Biomed. Life Sci.*, Vol. 902, Pp. 122–131, 2012.