
Pemodelan Farmakokinetika Berbasis Populasi dengan R: Model Dua Kompartemen Ekstravaskuler

(Population-Based Pharmacokinetics Modeling with R: Two Compartment Extravascular Model)

Dion Notario *

Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya, Jakarta, Indonesia

Article Info:

Received: 16 Maret 2018

in revised form: 30 Maret 2018

Accepted: 2 April 2018

Available Online: 2 April 2018

Keywords:

Population-based pharmacokinetics

Two-compartment

Differential equation

nlme and nlmeODE

ABSTRACT

A Tutorial of two-compartment extravascular population-based pharmacokinetics modeling was performed by differential equations and non-linear mixed effect model approach. First, three-level differential equations of two-compartment pharmacokinetics were generated. Then, covariate and non-covariate models were developed by nlmeODE and nlme packages installed in R. The best model was selected according to AIC, BIC, and LogLik value. A model without covariates model was selected as the best model. The selected model showed a goodness of fit with experimental dataset and residual plot of the model revealed that no violations of model assumptions. In conclusion, nlme and nlmeODE is capable to generate an adequate predictive model of two-compartment population-based pharmacokinetics for extravascular route.

Corresponding Author:

Dion Notario

Program Studi Farmasi, FK,

Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya

Jakarta Utara, 14440,

Jakarta, Indonesia

Mobile : 081804175860

Email: dion.natitivate@gmail.com

Copyright © 2017 JFG-UNTAD

This open access article is distributed under a Creative Commons Attribution (CC-BY-NC-SA) 4.0 International license.

How to cite (APA 6th Style):

Notario, D. (2018). Pemodelan Farmakokinetika Berbasis Populasi dengan R: Model Dua Kompartemen Ekstravaskuler. *Jurnal Farmasi Galenika : Galenika Journal of Pharmacy*, 4(1), 26-35. doi:10.22487/j24428744.2017.v4.i1.9777

ABSTRAK

Sebuah tutorial farmakokinetika dua kompartemen ekstrasvaskuler berbasis populasi dilakukan dengan pendekatan persamaan diferensial dan model efek campuran non linear. Pertama, disusun persamaan diferensial tiga tingkat dari model dua kompartemen ekstrasvaskuler. Kemudian, dikembangkan model kovariat dan non-kovariat dengan paket nlmeODE dan nlme yang terpasang dalam perangkat lunak R. Model terbaik dipilih berdasarkan nilai AIC, BIC, dan LogLik. Sebuah model tanpa kovariat dipilih sebagai model terbaik. Model yang terpilih menunjukkan kesesuaian fungsi yang baik dengan data eksperimental dan plot residual model menunjukkan bahwa tidak terdapat satu pun asumsi yang dilanggar. Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa nlme dan nlmeODE mampu menghasilkan model prediktif farmakokinetika dua kompartemen berbasis populasi yang memadai untuk rute ekstrasvaskuler.

Kata Kunci : Farmakokinetika berbasis populasi, Dua Kompartemen, Persamaan differensial, nlme dan nlmeODE.

PENDAHULUAN

Farmakokinetika adalah ilmu yang mempelajari secara khusus perubahan jumlah obat dalam tubuh sebagai fungsi waktu (Jambhekar & Breen, 2012; Shargel *et al*, 2012). Dengan kata lain, dalam pokok bahasan farmakokinetika dilakukan kajian-kajian terhadap fenomena absorpsi, distribusi, dan eliminasi obat secara kuantitatif. Oleh karena itu, dalam penelitian-penelitian farmakokinetika dikembangkan berbagai macam model-model matematika untuk menjelaskan proses perjalanan obat di dalam tubuh.

Salah satu pemodelan matematika yang paling umum digunakan untuk mengkaji profil farmakokinetika adalah model kompartemental. Beberapa model farmakokinetika kompartemental antara lain model kompartemen tunggal dan multi kompartemen telah dikenal secara luas. Diantara ketiga model kompartemen tersebut, model dua kompartemen mengalami perkembangan yang paling pesat yang ditunjukkan dengan peningkatan jumlah publikasi yang paling tinggi sejak tahun 1970 sampai 2017 (Kovalchik, 2017; R Core Team, 2015). Oleh karena itu, pengetahuan yang lebih dalam mengenai model dua kompartemen diperlukan bagi seorang farmasis antara lain untuk melakukan pemodelan farmakokinetika maupun pengaturan dosis obat di bidang farmasi klinis.

Beberapa model matematik untuk melakukan pemodelan farmakokinetika dua kompartemen telah dipublikasikan antara lain oleh Boxenbaum *et al*, (1974) dan Wagner (1975). Beberapa perangkat lunak juga telah dikembangkan untuk mempermudah

proses kalkulasi parameter farmakokinetika antara lain dengan WinSAAM, R, dan PKSolver (Lee & Lee, 2017; Stefanovski *et al*, 2003; Tornøe *et al*, 2004; Zhang *et al*, 2010).

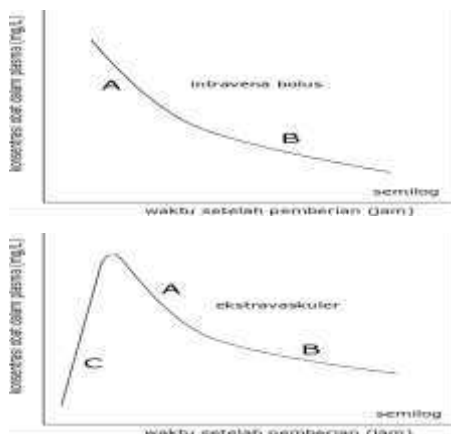
Meskipun demikian, dari paket-paket perangkat lunak yang telah dikembangkan, terutama perangkat lunak sumber terbuka, belum pernah dilakukan pembahasan secara komprehensif mengenai proses kalkulasi parameter farmakokinetika populasi untuk model dua kompartemen ekstrasvaskuler dengan persamaan diferensial. Padahal dengan memanfaatkan persamaan diferensial, dapat dikembangkan berbagai model farmakokinetika secara lebih leluasa, tanpa melakukan penyelesaian dengan teknik kalkulus integral. Di lain pihak, tren farmakokinetika saat ini telah mengalami pergeseran dari teknik farmakokinetika konvensional menuju ke farmakokinetika berbasis populasi, bahkan FDA (*Food and Drug Administration*) mewajibkan penggunaan farmakokinetika berbasis populasi dalam uji klinik fase 1 dan akhir fase 2b (FDA, 1999). Oleh karena itu, di dalam tulisan ini, dilakukan kajian yang berpusat pada penyelesaian persamaan diferensial untuk pemodelan farmakokinetika dua kompartemen berbasis populasi dengan perangkat lunak sumber terbuka yaitu R dengan paket nlme dan nlmeODE (Pinheiro & Bates, 2000; Tornøe *et al*., 2004).

PEMODELAN DUA KOMPARTEMEN DENGAN PERSAMAAN DIFERENSIAL

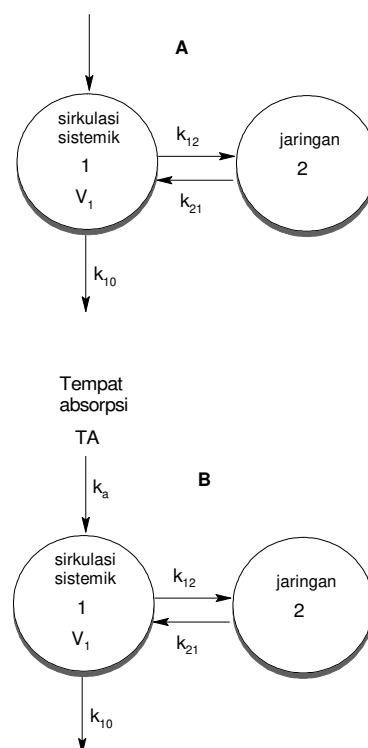
Obat-obat yang diberikan melalui rute injeksi intravena bolus dan mengikuti model dua

kompartemen tidak mengalami proses absorpsi melainkan masuk secara langsung ke dalam sirkulasi sistemik. Selanjutnya, obat akan mengalami proses eliminasi dan distribusi secara bersamaan. Pada fase distribusi, terjadi proses perpindahan obat dari kompartemen pertama yaitu sirkulasi sistemik menuju ke kompartemen kedua atau jaringan. Pada tahap ini proses distribusi lebih dominan dibandingkan dengan eliminasi yang mengakibatkan terjadinya pembelokan kurva profil farmakokinetika pada fase distribusi (Gambar 1 intravena A). Ketika obat memasuki fase eliminasi (Gambar 1 intravena B), obat telah mencapai kesetimbangan dengan kompartemen kedua (jaringan) sehingga proses eliminasi menjadi lebih dominan dibandingkan distribusi, bahkan kecepatan distribusi sudah dapat diabaikan. Oleh karena itu, pada fase eliminasi nampak bahwa titik-titik data membentuk suatu garis lurus menurun pada kertas semilog yang menandakan bahwa proses tersebut hanya dipengaruhi oleh proses eliminasi obat yang mengikuti kinetika orde pertama.

Kinetika perjalanan obat dalam tubuh pada obat-obat yang diberikan secara intravena bolus dengan model dua kompartemen dapat disusun berdasarkan ilustrasi pada Gambar 2A. Apabila perpindahan antar kompartemen dianggap mengikuti kinetika orde pertama dan tanda positif atau negatif secara berurutan menggambarkan perjalanan obat masuk dan keluar dari masing-masing kompartemen, maka dapat dituliskan seperangkat persamaan diferensial untuk menggambarkan farmakokinetika dua kompartemen pada pemberian obat secara intravena bolus seperti yang dituliskan pada persamaan (1) dan (2).



Gambar 1. Ilustrasi profil farmakokinetika dua kompartemen pada rute intravena dan ekstrasvaskuler pada kertas semilog. A = fase eliminasi, B = fase distribusi, C = fase absorpsi



Gambar 2. Ilustrasi model dua kompartemen intravena bolus (A) dan ekstrasvaskuler (B).

$$\frac{dC_1}{dt} = k_{21}C_2 - k_{12}C_1 - k_{10}C_1 \quad (1)$$

$$\frac{dC_2}{dt} = k_{12}C_1 - k_{21}C_2 \quad (2)$$

Di mana $\frac{dC_1}{dt}$ adalah laju perubahan konsentrasi obat dalam sirkulasi sistemik tiap satuan waktu (mg/L/jam), k_{21} adalah konstanta kecepatan perpindahan obat dari kompartemen pertama (sirkulasi sistemik) menuju ke kompartemen kedua atau jaringan ($1/\text{jam}$) atau setara dengan jumlah obat dibagi dengan volume distribusi pada kompartemen sentral (D/V_1), C_2 konsentrasi obat dalam kompartemen kedua (mg/L), k_{12} adalah konstanta kecepatan perpindahan obat dari kompartemen kedua menuju ke kompartemen pertama, C_1 adalah konsentrasi obat dalam kompartemen pertama (mg/L), k_{10} adalah konstanta kecepatan eliminasi obat ($1/\text{jam}$) atau sama dengan hasil kali antara bersihan ginjal dengan volume distribusi pada kompartemen sentral ($CL \times V_1$).

Dengan cara yang sama, dapat diturunkan persamaan diferensial untuk model farmakokinetika dua kompartemen ekstrasvaskular. Perbedaannya yaitu di dalam model ekstrasvaskular, perlu ditambahkan

parameter-parameter dalam proses absorpsi dari tempat pemberian menuju ke sirkulasi sistemik. Oleh karena itu, persamaan diferensial yang disusun menjadi sedikit berbeda yaitu:

$$\frac{dD_{TA}}{dt} = -k_a D_{TA} \quad (3)$$

$$\frac{dC_1}{dt} = -k_{10}C_1 - k_{12}C_1 + k_{21}C_2 + \frac{F_r k_a D_{TA}}{V_1} \quad (4)$$

$$\frac{dC_2}{dt} = -k_{21}C_2 + k_{12}C_1 \quad (5)$$

Di mana $\frac{dD_{TA}}{dt}$ adalah laju perubahan konsentrasi obat di dalam tempat absorpsi (mg/jam), k_a adalah konstanta kecepatan absorpsi (1/jam), D_{TA} adalah jumlah obat yang tersedia dalam tempat absorpsi pada waktu t (mg), F_r adalah fraksi obat yang terabsorpsi ke dalam sirkulasi sistemik yang dapat diperoleh dari perbandingan antara luas daerah di bawah kurva profil farmakokinetika ekstrasvaskular dan intravena (tidak berdimensi atau dinyatakan dalam %), V_1 adalah volume distribusi pada kompartemen pertama atau sirkulasi sistemik (L). Konstanta-konstanta yang menggambarkan kecepatan perpindahan obat dari satu kompartemen dari kompartemen yang lain ini disebut dengan konstanta mikroskopik.

Persamaan diferensial (1) – (5) sangat penting untuk memahami simulasi dan pemodelan farmakokinetika. Dengan menggunakan persamaan diferensial yang diprogram dalam perangkat lunak dapat dilakukan simulasi profil farmakokinetika sehingga peneliti maupun praktisi klinis dapat merancang percobaan untuk subjek uji atau pengaturan dosis terapeutik kepada pasien dengan paket deSolve (Soetaert *et al*, 2010). Namun pembahasan terkait simulasi farmakokinetik berada di luar ruang lingkup tulisan ini. Selain itu, tersedia pula paket-paket program yang mampu digunakan untuk melakukan pencocokan kurva (*curve fitting*) hasil simulasi dengan data percobaan untuk menentukan parameter-parameter farmakokinetika konvensional berdasarkan persamaan diferensial seperti WinSAAM atau Pkfit (Lee & Lee, 2017; Stefanovski *et al*, 2003).

PEMODELAN FARMAKOKINETIKA BERBASIS POPULASI

Farmakokinetika populasi adalah studi farmakokinetika pada tingkatan populasi. Pemodelan farmakokinetik berbasis populasi dapat dilakukan dengan dua cara yaitu melakukan kalkulasi parameter farmakokinetik dengan menggunakan data kombinasi dari semua individu, menghilangkan perbedaan individual (pendekatan naif terkelompok) atau dengan melakukan kalkulasi parameter-parameter farmakokinetika individual secara terpisah kemudian mengkombinasikan parameter-parameter farmakokinetika dari masing-masing individu sehingga diperoleh parameter-parameter farmakokinetika rata-rata yang dijadikan sebagai parameter-parameter farmakokinetika populasi atau disebut pendekatan dua tahap (Mould & Upton, 2012).

Dalam proses analisis data pada studi farmakokinetika berbasis populasi, digunakan analisis pemodelan efek campuran. Pemodelan efek campuran pada dasarnya adalah analisis regresi baik linier atau non-linier yang melibatkan efek tetap dan acak. Baik efek tetap maupun acak adalah koefisien atau parameter regresi yang menggambarkan hubungan antara variabel bebas dan tergantung, hanya saja efek tetap memodelkan data dalam satu populasi dan bernilai tetap atau berubah sebagai fungsi kovariat, sedangkan efek acak merepresentasikan data dalam sub-kelompok sehingga mempunyai nilai yang bervariasi (Comets *et al*, 2017; Hamilton, 2013). Dalam konteks farmakokinetika, digunakan regresi non-linier untuk menggambarkan hubungan antara konsentrasi obat dalam plasma (variabel tergantung) dengan waktu setelah pemberian obat (variabel bebas) sedangkan yang dimaksud dengan efek tetap dan acak adalah parameter-parameter farmakokinetika itu sendiri yang meliputi namun tidak terbatas pada salah satu atau lebih dari: k_{10} , k_a , k_{12} , k_{21} , CL , dan V_1 tergantung pada model kompartemen yang sesuai dan rute pemberian obat, sedangkan kovariat adalah variabel-variabel lain di luar model yang dapat berpengaruh terhadap koefisien regresi seperti umur, berat badan, atau gena(de Alwis *et al*, 1998; Drikvandi, 2017).

Model efek campuran non-linier dalam studi farmakokinetika melibatkan efek tetap yang terkait dengan parameter-parameter populasi serta efek acak yang berasal dari variabilitas individu yang tidak dapat dijelaskan (Tornøe *et al*, 2004). Variabilitas intra-individual yang menggambarkan perbedaan

antara nilai terprediksi dan teramati (residual) pada suatu individu dapat dikalkulasi menggunakan persamaan (6) sebagai berikut:

$$y_{ij} = f(\phi_i, x_{ij}) + \epsilon_{ij} \quad (6)$$

Di mana $i = 1, \dots, N$; $j = 1, \dots, n_i$; y_{ij} adalah respon ke- j untuk individu ke- i ; $f(\cdot)$ adalah fungsi non-linier dari sebuah vektor parameter ϕ yang spesifik untuk masing-masing individu dan vektor prediktor x_{ij} ; N adalah jumlah individu, dan n_i adalah jumlah pengukuran untuk individu ke- i ; ϵ_{ij} adalah kesalahan residual yang diasumsikan bersifat independen dan berupa variabel acak yang terdistribusi normal dengan rata-rata nol dan varian konstan sebesar σ^2 .

Selanjutnya, model yang dihasilkan menghubungkan parameter-parameter dari individu-individu yang berbeda sebagai berikut:

$$\phi_i = A_{ij}\beta + B_{ij}b_i \quad (7)$$

Di mana A_{ij} dan B_{ij} adalah desain matriks untuk efek tetap vektor β dan efek acak vektor b_i secara berurutan. Variasi inter-individu dimodelkan dengan efek acak vektor b_i yang terdiri dari sejumlah k variabel dengan rata-rata nol yang diasumsikan bebas dan memiliki sebaran yang dianggap sebagai distribusi normal multivariat dengan matriks varian-kovarian ψ . Kesalahan residual ϵ_{ij} dan b_i diasumsikan bebas untuk semua i dan j . Parameter dalam model efek campuran seperti yang tertulis dalam persamaan (6) dan (7) dihitung dengan menggunakan metode *maximum likelihood* (ML) atau dengan metode *restricted maximum likelihood* (REML) berdasarkan densitas marjinal dari y .

KALKULASI PARAMETER FARMAKOKINETIKA POPULASI PADA MODEL DUA KOMPARTEMEN EKSTRAVASKULAR

Guna memberikan pemahaman yang lebih dalam tentang proses pemodelan farmakokinetika berbasis populasi dengan persamaan diferensial, berikut ini disajikan contoh kalkulasi parameter farmakokinetika efavirenz dengan menggunakan data sediaan referensi pada uji bioekivalensi yang dipublikasikan oleh (Ibarra *et al*, 2016). Parameter farmakokinetika dikalkulasi menggunakan pendekatan dua kompartemen dengan persamaan diferensial seperti pada persamaan (3), (4), dan (5)

dan dikalkulasi menggunakan paket nlmeODE dan nlme (Tornøe *et al*, 2004). Sistematika proses kalkulasi parameter farmakokinetika efavirenz dengan model dua kompartemen pada tulisan ini dimulai dari penyiapan data, penulisan fungsi diferensial, pemodelan, pengembangan model, pemilihan model terbaik, dan validasi model terpilih.

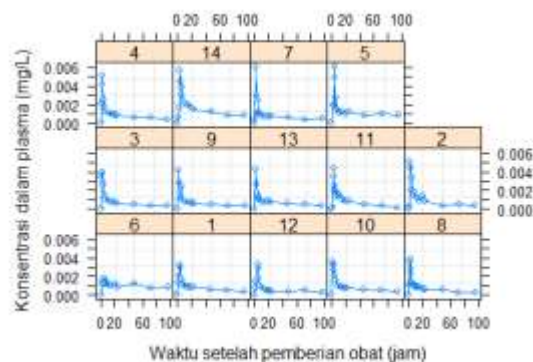
Sebelum diolah dengan paket nlmeODE dan nlme, data harus ditabulasikan dengan sistematika tertentu agar dapat diproses (lihat contoh pada Gambar 3). Selanjutnya, data yang telah disiapkan dalam program *spreadsheet* dapat disimpan dalam bentuk csv, txt, atau xlsx kemudian di-import ke dalam R. Data yang masuk selanjutnya diubah menjadi data kelompok dengan perintah sebagai berikut:

```
> library(nlme)
> library(nlmeODE)
> data.a <- groupedData(conc ~ Time | Subject, + data = as.data.frame(efavirenz))
> data.a$Dose[data.a$Time!=0] <- 0
> data.a$Cmt <- rep(1,dim(data.a)[1])
> par(mar=c(4,4,1,1))
> plot(data.a, ylab='konsentrasi dalam plasma (mg/L)', xlab = "waktu setelah pemberian obat (jam)")
```

| | A | B | C | D | E | F | G |
|---|---------|----|------|------|----------|-----|---------------|
| 1 | Subject | Wt | Dose | Time | conc | Age | Smoker.Status |
| 2 | 1 | 66 | 600 | 0 | 0 | 49 | 0 |
| 3 | 1 | 66 | 600 | 0.4 | 0.001372 | 49 | 0 |
| 4 | 1 | 66 | 600 | 1.89 | 0.003256 | 49 | 0 |
| 5 | 1 | 66 | 600 | 2.56 | 0.002085 | 49 | 0 |

Gambar 3. Contoh format pemasukan data dengan MS Excel

Dengan demikian, diperoleh data terkelompok yang sudah siap dianalisis seperti yang terlihat pada Gambar 4.



Gambar 4. Plot data farmakokinetika efavirenz terkelompok

Setelah data siap untuk diproses, dilakukan pemodelan awal menggunakan fungsi diferensial yang diturunkan dari persamaan (3) – (5). Hanya saja, parameter F_r tidak diikutsertakan dalam perhitungan karena membutuhkan data intravena. Dalam pemodelan ini digunakan teknik pencocokan kurva, sehingga diperlukan parameter awal untuk melakukan perhitungan yang dituliskan dengan perintah `start=c()` seperti tertulis di bawah. Parameter awal ini sangat menentukan kebaikan hasil prediksi, semakin dekat parameter awal dengan parameter yang sesungguhnya maka proses kalkulasi akan semakin baik. Untuk mendapatkan parameter awal yang tepat seringkali perlu dilakukan beberapa kali *trial and error*.

```
> twoComp <- list(DiffEq=list(
+   dTadt = ~ -ka*TA,
+   dD1dt = ~ ka*TA-k10*D1-k12*D1+k21*D2,
+   dD2dt = ~ k12*D1-k21*D2),
+   ObsEq=list(
+     TA = ~ 0,
+     C1 = ~ D1/V1,
+     C2 = ~ 0),
+   Parms=c("ka","k10","k12","k21","v1"),
+   States=c("TA","D1","D2"),
+   Init=list(0,0,0))

> a.model <- nlmeODE(twoComp, data.a,
LogParms = T)
> a.nlme <- nlme(conc ~ a.model(ka, k10,
k12, k21, v1, Time, Subject),
+ data = data.a, fixed=ka+k10+k12+k21+v1~1,
random = pdDiag(ka+k10+k12+k21+v1~1),
+ start=c(ka = -0.8, k10 = -3.0, k12 = -
0.5, k21 = -2.5, v1=3.5),
+ control=list(returnObject=TRUE,msVerbose=TR
UE),+ verbose=TRUE)
```

Setelah pemodelan awal berhasil, dilakukan pemilihan model terbaik yang dilakukan dengan mengembangkan beberapa model yang mungkin yaitu mengurangi jumlah efek acak serta menambahkan kovariat seperti umur, berat badan, dan status merokok satu per satu secara bertahap (*stepwise*). Dari beberapa kemungkinan tersebut, dikembangkan beberapa model baik dengan kovariat maupun tanpa kovariat kemudian dilakukan analisis varian untuk mengetahui model yang terbaik. Model yang baik memiliki nilai *Akaike Information Criterion* (AIC) dan *Bayesian Information Criterion* (BIC) terendah serta *log-likelihood* (LogLik) yang paling tinggi. Selain itu, model yang sederhana (tidak terlalu banyak mengandung efek acak atau kovariat)

lebih disukai. Beberapa model alternatif dapat dikembangkan sebagai berikut:

#Mengurangi jumlah efek acak

```
>a1.nlme <- update(a.nlme, random =
pdDiag(ka+k12~1))
>a2.nlme <- update(a1.nlme, random =
pdDiag(ka~1))
```

#Apabila kovariat berat badan dicurigai berpengaruh terhadap v1

```
> a3.nlme <- update(a1.nlme, fixed =
list(ka+k12+k21+k10~1, v1~wt), start =
c(ka = -0.5, k10 = 0.2, k12 = 1.5, k21 = -
2.5, v1=5, wt = -0.1))
```

#Apabila kovariat umur dicurigai berpengaruh terhadap k10

```
a4.nlme <- update(a1.nlme, fixed =
list(ka+k12+k21+v1~1, k10~Age), start =
c(ka = 1.0, k10 = -3.0, k12 = -1.5, k21 = -
2.5, v1=10, Age = -0.01))
```

Untuk menguji kebaikan fungsi dari model-model yang telah dikembangkan, dilakukan analisis varian sebagai berikut :

```
> anova(a.nlme, a1.nlme, a2.nlme, a3.nlme,
a4.nlme)
```

Berdasarkan hasil analisis varian dari model-model yang telah dikembangkan (data tidak ditampilkan), dapat diketahui bahwa model a.nlme dan a1.nlme tidak berbeda signifikan. Kedua model ini menghasilkan nilai LogLik paling tinggi serta AIC dan BIC paling rendah, namun model a1.nlme lebih sederhana dengan jumlah efek acak lebih kecil. Dengan demikian, model a1.nlme dipilih sebagai model terbaik untuk menggambarkan farmakokinetika efavirenz pada 14 subjek uji. Selanjutnya, dilakukan validasi terhadap model terpilih yang meliputi uji kesesuaian fungsi dan uji asumsi residual.

Kesesuaian fungsi suatu model farmakokinetika berbasis populasi dapat dinilai berdasarkan analisis hubungan antara kedekatan nilai-nilai terprediksi dengan data eksperimen yang dapat diamati dengan grafik prediksi yang diperluas dan plot hasil prediksi vs observasi. Semakin dekat nilai terprediksi dengan data eksperimen, semakin baik kekuatan prediksi dari model yang dikembangkan. Selain itu, ada beberapa asumsi yang harus terpenuhi, antara lain residual yang ternormalisasi bersifat independen dan terdistribusi

normal dengan rata-rata nol dan varian sebesar σ^2 . Selain itu, efek acak harus terdistribusi normal dengan rata-rata nol dan matriks kovarian sebesar ψ serta tidak tergantung pada kesalahan residual (Tornøe *et al*, 2004).

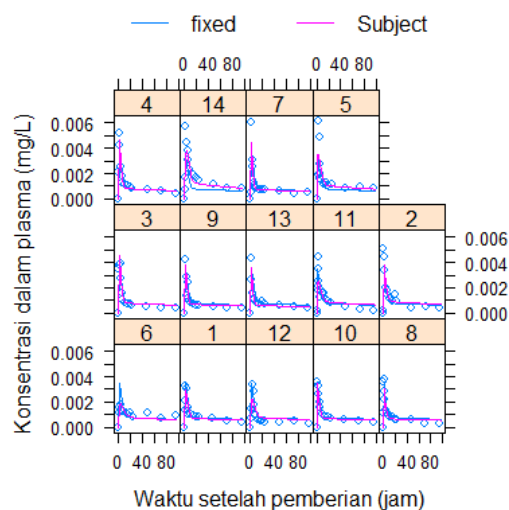
Grafik prediksi yang diperluas, dapat diperoleh dengan perintah `plot(augPred())` yang akan menampilkan plot antara data eksperimental dengan nilai prediksi individu (*subject*) dan populasi (*fixed*). Di lain pihak, untuk memperoleh plot konsentrasi hasil prediksi dan yang teramati dapat digunakan perintah `plot()`. Dalam model farmakokinetika efavirenz yang telah dikalkulasi, nampak bahwa terdapat kesesuaian fungsi yang baik antara model dengan data eksperimental yang ditunjukkan dengan kedekatan antara data-data eksperimental dengan nilai-nilai terprediksi (Gambar 5 dan Gambar 6).

```
>plot(augPred(a1.nlme,level=0:1),
      xlab="waktu setelah pemberian (jam)",
      ylab="konsentrasi dalam plasma (mg/L)")
> plot(a1.nlme, conc~fitted(.,0), abline =
      c(0,1), xlab='konsentrasi terprediksi',
      ylab='konsentrasi teramati',
      main='Populasi')
> plot(a1.nlme, conc~fitted(.,1), abline =
      c(0,1), xlab='konsentrasi terprediksi',
      ylab='konsentrasi teramati', main =
      "individu")
```

Selanjutnya, dalam uji diagnostik residual dapat diketahui bahwa residual yang ternormalisasi bersifat independen yang ditunjukkan dengan pola sebaran yang tidak membentuk suatu pola tertentu (Gambar 7) yang dikuatkan dengan plot ACF pada Gambar 8 C yang menunjukkan bahwa tidak terdapat autokorelasi yang signifikan pada taraf kepercayaan 95% (setelah lag 2, semua nilai autokorelasi berada di bawah taraf kepercayaan yang digambarkan dengan garis putus-putus). Selain itu, residual yang terstandarisasi mengikuti pola distribusi normal dan memiliki varian tetap yang ditunjukkan dengan plot kuantil normal terstandar *vs* residual terstandar berbentuk "S" (Gambar 8 A) dan terdistribusi secara simetris di sekitar nol serta mempunyai varian tetap (Gambar 8C). Di lain pihak, plot kuantil normal terstandar *vs* efek acak menunjukkan pola yang menyerupai normal (Gambar 9). Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa tidak ditemukan pelanggaran asumsi yang cukup berarti pada model yang dipilih.

Nilai parameter efek tetap dan efek acak dapat diperoleh dengan perintah `summary(a1.nlme)` dan `coef(a1.nlme, augFram`

`e=T)` secara berurutan. Meskipun demikian, perlu diperhatikan bahwa koefisien yang diperoleh berada dalam skala logaritma natural. Untuk mengubah skala logaritma natural menjadi bilangan numerus, dapat dilakukan transformasi eksponensial dengan perintah `exp()`. Secara ringkas, parameter farmakokinetika efavirenz hasil kalkulasi dapat ditabulasikan pada Tabel 1.



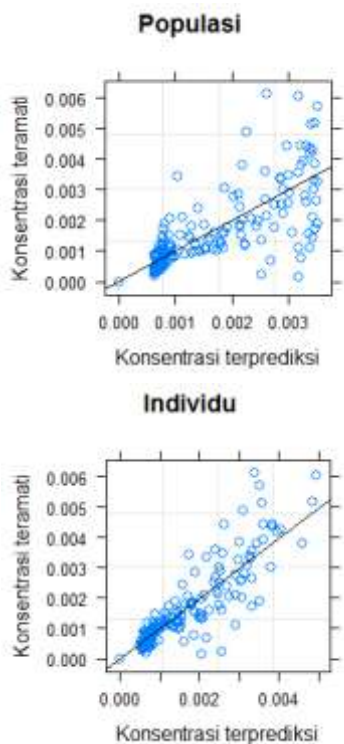
Gambar 5. Plot kesesuaian fungsi antara parameter populasi dan individu dengan data eksperimental

Tabel 1. Hasil Perhitungan Parameter Farmakokinetika Efavirenz dengan paket nlme dan nlmeODE

| Subjek | k_a | k_{10} | k_{12} | k_{21} | V_1 (L) |
|--------|-------|----------|----------|----------|-----------|
| 1 | 0,169 | 0,034 | 0,592 | 0,051 | 56027,7 |
| 2 | 0,386 | 0,034 | 0,642 | 0,051 | 56027,7 |
| 3 | 0,231 | 0,034 | 0,596 | 0,051 | 56027,7 |
| 4 | 0,524 | 0,034 | 0,647 | 0,051 | 56027,7 |
| 5 | 0,436 | 0,034 | 0,677 | 0,051 | 56027,7 |
| 6 | 0,793 | 0,034 | 0,547 | 0,051 | 56027,7 |
| 7 | 0,665 | 0,034 | 0,649 | 0,051 | 56027,7 |
| 8 | 0,756 | 0,034 | 0,767 | 0,051 | 56027,7 |
| 9 | 0,247 | 0,034 | 0,510 | 0,051 | 56027,7 |
| 10 | 0,442 | 0,034 | 0,466 | 0,051 | 56027,7 |
| 11 | 0,899 | 0,034 | 0,536 | 0,051 | 56027,7 |
| 12 | 0,312 | 0,034 | 0,318 | 0,051 | 56027,7 |
| 13 | 1,021 | 0,034 | 0,608 | 0,051 | 56027,7 |
| 14 | 0,343 | 0,034 | 0,384 | 0,051 | 56027,7 |

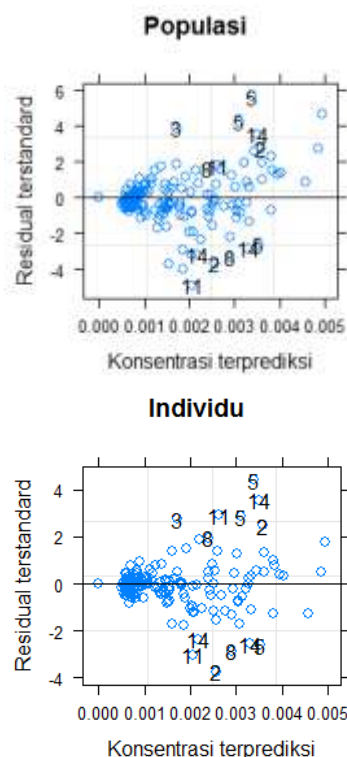
Keterangan: k_{10} (1/jam), k_{21} (1/jam), V_1 (L) merupakan efek tetap sehingga bernilai konstan untuk seluruh individu sedangkan k_a (1/jam) dan k_{12} (1/jam) merupakan efek acak yang bervariasi antar individu.

Apabila dibandingkan dengan paket saemix (Comets *et al*, 2017) yang menggunakan algoritma SAEM (*Stochastic Approximation Expectation Maximization*) seperti yang digunakan dalam Monolix (Chan *et al*, 2011), teknik pemodelan dengan persamaan diferensial pada paket nlme dan nlmeODE mempunyai keunggulan karena tidak diperlukan penyelesaian persamaan diferensial dengan kalkulus integral oleh pengguna. Hal ini membuat pengguna mampu mengembangkan pemodelan-pemodelan yang cukup rumit dengan cara yang lebih mudah. Keunggulan lain adalah, nlme dan nlmeODE mampu mengkalkulasi semua konstanta mikroskopik secara langsung sedangkan dalam saemix beberapa konstanta mikroskopik seperti k_{10} dan k_{12} tidak dapat dikalkulasi secara langsung, tetapi diturunkan dari konstanta makro λ_1 dan λ_2 (Wijnand, 1988). Meskipun demikian, salah satu kelemahan nlme dan nlmeODE dibanding saemix yaitu semakin banyak parameter yang dikalkulasi, semakin banyak pula jumlah data yang dipersyaratkan. Selain itu, paket nlme dan nlmeODE ini tidak mampu melakukan analisis multi-kovariat sebaik saemix dan tidak dapat menampilkan grafik *visual predictive check*.



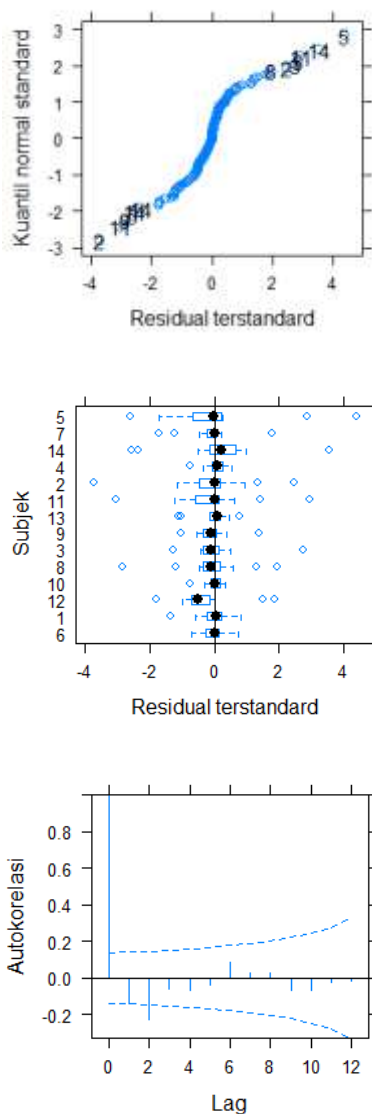
Gambar 6. Diagram pencar antara konsentrasi hasil prediksi dan konsentrasi yang teramati (mg/L) pada parameter farmakokinetika populasi dan individu

```
> plot(a1.nlme, resid(.,0,type = 'n')~fitted(.,1),id = 0.05, abline = 0,
      xlab="konsentrasi terprediksi", ylab="Residual terstandard",
      main='Populasi')
> plot(a1.nlme, resid(.,1,type = 'n')~fitted(.,1),id = 0.05, abline = 0,
      xlab="konsentrasi terprediksi", ylab="Residual terstandard",
      main='Individu')
```



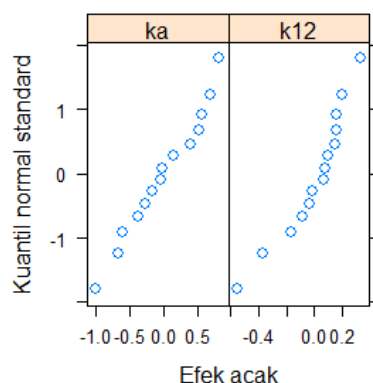
Gambar 7. Diagram pencar antara konsentrasi terprediksi (mg/L) dengan residual terstandarisasi pada pemodelan farmakokinetika populasi dan individu

```
> qqnorm(a1.nlme, ~resid(.,1,type = 'n'),
      id = 0.05, xlab='Residual terstandard',
      ylab='kuantil normal standard')
> plot(a1.nlme, Subject~resid(.,1,type = 'n'),
      abline = 0, xlab='Residual terstandard', ylab='subjek')
> plot(ACF(a1.nlme), alpha = 0.05,
      ylab='Autokorelasi')
```



Gambar 8. Uji asumsi normalitas dan autokorelasi residual

```
> qqnorm(a1.nlme, ~ranef(.), xlab= "Efek acak", ylab='kuantil normal standard')
```



Gambar 9. Uji asumsi normalitas efek acak

KESIMPULAN

Pemodelan farmakokinetika berbasis populasi untuk rute ekstrasvaskuler dengan model dua kompartemen dapat dilakukan dengan baik menggunakan paket nlme dan nlmeODE yang dibuat berdasarkan pada persamaan diferensial. Dengan demikian, paket nlme dan nlmeODE dapat dijadikan sebagai salah satu alternatif perangkat lunak sumber terbuka dalam pengembangan model farmakokinetika dua kompartemen berbasis populasi.

DAFTAR PUSTAKA

- Boxenbaum, H. G., Riegelman, S., & Elashoff, R. M. (1974). Statistical estimations in pharmacokinetics. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, 2(2), 123–148.
- Chan, P. L. S., Jacqmin, P., Lavielle, M., Mcfadyen, L., Weatherley, B. (2011). The use of the SAEM algorithm in MONOLIX software for estimation of population pharmacokinetic-pharmacodynamic-viral dynamics parameters of maraviroc in asymptomatic HIV subjects. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*, 38, 41–61.
- Comets, E., Lavenu, A., & Lavielle, M. (2017). Parameter Estimation in Nonlinear Mixed Effect Models Using saemix, an RImplementation of the SAEM Algorithm. *Journal of Statistical Software*, 80(3), 1–41.
- de Alwis, D. P., Aarons, L., & Palmer, J. L. (1998). Population pharmacokinetics of ondansetron: a covariate analysis. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 46(2), 117–125.
- Drikvandi, R. (2017). Nonlinear mixed-effects models for pharmacokinetic data analysis: assessment of the random-effects distribution. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, 44(3), 223–232.
- FDA. (1999). Guidance for Industry Guidance for Industry Population Pharmacokinetics, 1–35. Retrieved from <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>
- Hamilton, L. C. (2013). *Statistics with STATA* (12th ed.). Boston: Brooks/Cole.
- Ibarra, M., Magallanes, L., Lorier, M., Vázquez, M., & Fagiolino, P. (2016). Complete dataset for 2-treatment, 2-sequence, 2-period efavirenz bioequivalence study conducted with nightly dosing. *Data in Brief*, 7, 751–754.
- Jambhekar, S. S., & Breen, P. J. (2012). *Basic Pharmacokinetics* (2nd ed.). Philadelphia.
- Kovalchik, S. (2017). RISmed: Download Content from NCBI Databases. Retrieved from

- <https://cran.r-project.org/package=RISmed>
- Lee, C., & Lee, Y. (2017). PKfit: Data Analysis Tool for Pharmacokinetics.
- Mould, D. R., & Upton, R. N. (2012). Basic Concepts in Population Modeling, Simulation, and Model-Based Drug Development. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*, 1(9), 1–14.
- Pinheiro, J., & Bates, D. M. (2000). *Mixed-Effects Models in S and S-PLUS*. New York: Springer-Verlag.
- R Core Team. (2015). R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Viena, Austria.
- Shargel, L., Yu, A. B. C., & Wu-Pong, S. (2012). *Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics* (6th ed.). McGraw-Hill Medical. Retrieved from https://books.google.co.id/books/about/Applied_Biopharmaceutics_Pharmacokinetic.html?id=BLreKGy5wkC&redir_esc=y
- Soetaert, K., Petzoldt, T., & Setzer, R. W. (2010). Solving Differential Equations in R: Package deSolve. *Journal of Statistical Software*, 33(9), 1–25.
- Stefanovski, D., Moate, P. J., Boston, R. C., & Al., E. (2003). WinSAAM: a windows-based compartmental modeling system. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 52(9), 1153–1166.
- Tornøe, C. W., Agersø, H., Jonsson, E. N., Madsen, H., & Nielsen, H. A. (2004). Non-linear mixed-effects pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling in NLME using differential equations. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 76(1), 31–40.
- Wagner, J. G. (1975). Application of the Loo-Riegelman Absorption Method. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, 3(1), 51–67. Retrieved from <http://hdl.handle.net/2027.42/45059>
- Wijnand, H. P. (1988). Pharmacokinetic model equations for the one- and two-compartment models with first-order processes in which the absorption and exponential elimination or distribution rate constants are equal. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, 16(1), 109–128.
- Zhang, Y., Huo, M., Zhou, J., & Xie, S. (2010). PKSolver: An add-in program for pharmacokinetic and pharmacodynamic data analysis in Microsoft Excel. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 99(3), 306–314.