



LEMBAGA PENELITIAN DAN PENGEMBANGAN UNIVERSITAS AHMAD DAHLAN

Jalan Gondosuli No. 1 Yogyakarta
Telepon/Faks. 0274-542886, e-mail: lpp@uad.ac.id
Website : www.lpp.uad.ac.id

SURAT PENUGASAN PELAKSANAAN PENELITIAN DANA DRPM KEMENRISTEK DIKTI TAHUN ANGGARAN 2016 Nomor : PHB-047/SP3/III/2016

Pada hari ini Rabu tanggal Enam belas bulan Maret tahun Dua ribu enam belas (16-03-2016), kami yang bertandatangan di bawah ini :

1. **Dr. Widodo, M.Si.** : Ketua Lembaga Penelitian dan Pengembangan (LPP) Universitas Ahmad Dahlan (UAD), bertindak atas nama Rektor UAD yang selanjutnya dalam Surat Perjanjian ini disebut sebagai **PIHAK PERTAMA**;
2. **Sugiyarto, S.S.i., M.Si., Ph.D.** : Dosen Universitas Ahmad Dahlan, dalam hal ini bertindak sebagai pengusul dan Ketua Pelaksana Penelitian Sumberdana DRPM Kemenristek Dikti Tahun 2016 untuk selanjutnya disebut **PIHAK KEDUA**.

Perjanjian penugasan ini berdasarkan pada Surat Perjanjian Pelaksanaan Hibah Penelitian Bagi Dosen Perguruan Tinggi Swasta Kopertis Wilayah V Tahun Anggaran 2016, Nomor: 011/HB-LIT/III/2016, tanggal 15 Maret 2016.

PIHAK PERTAMA dan PIHAK KEDUA, secara bersama-sama bersepakat mengikatkan diri dalam Surat Penugasan Pelaksanaan Penelitian (SP3) Dana Direktorat Riset dan Pengabdian Masyarakat (DRPM) Kemenristek Dikti Tahun Anggaran 2016 dengan ketentuan dan syarat-syarat sebagaimana diatur dalam pasal-pasal sebagai berikut.

Pasal 1

- (1) PIHAK PERTAMA memberi tugas kepada PIHAK KEDUA, dan PIHAK KEDUA menerima tugas tersebut untuk melaksanakan **Penelitian Hibah Bersaing (PHB)** tahun 2016 dengan judul **Optimasi Model Kinetika pada Pemberian Obat untuk Menghambat Degenarasi Fungsi Ginjal**.
- (2) PIHAK KEDUA bertanggung jawab penuh atas pelaksanaan administrasi dan keuangan atas pekerjaan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dan berkewajiban menyerahkan semua bukti pengeluaran serta dokumen pelaksanaan lainnya dalam bendel laporan yang tersusun secara sistematis kepada PIHAK PERTAMA.
- (3) Pelaksanaan penelitian sebagaimana dimaksud Pasal 1 ayat (1) di atas didanai dari DIPA DRPM Kemenristek Dikti Nomor: DIPA-042.06.0.1.401516/2016; tanggal 7 Desember 2015.

Pasal 2

- (1) PIHAK PERTAMA menyerahkan dana penelitian sebagaimana dimaksud dalam Pasal 1 sebesar **Rp 50,000,000 (Lima puluh juta rupiah)** yang berasal dari DIPA DRPM Kemenristek Dikti Nomor: DIPA-042.06.0.1.401516/2016; tanggal 7 Desember 2015.
- (2) Pembayaran dilakukan dengan transfer melalui rekening sebagai berikut.
Nama pemilik rekening : SUGIYARTO
Nomor rekening : 801.211.007835
Nama Bank : BPD SYARIAH

- (3) Dana Penugasan Pelaksanaan Penelitian sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dibayarkan oleh PIHAK PERTAMA kepada PIHAK KEDUA secara bertahap dengan ketentuan sebagai berikut:
- a. Pembayaran Tahap Pertama sebesar 70% dari total bantuan dana kegiatan selambat-lambatnya satu pekan setelah PIHAK PERTAMA menerima dana penelitian dari Kopertis Wilayah V DIY dan PARA PIHAK menandatangani SP3 ini.
 - b. Pembayaran Tahap Kedua sebesar 30% dari total dana dibayarkan setelah PIHAK PERTAMA telah menerima transfer dana dari Kopertis Wilayah V DIY dan PIHAK KEDUA menyelesaikan seluruh administrasi Laporan Kemajuan dengan mengunggah ke SIMLITABMAS berkas-berkas (**dalam format .pdf**) berupa:
 1. Catatan Harian dan Laporan Penggunaan Keuangan 70% yang telah dilaksanakan;
 2. Laporan Kemajuan Pelaksanaan Penelitian.
Pengunggahan **paling lambat tanggal 13 Juli 2016**.
 - c. PIHAK KEDUA berkewajiban menyerahkan berkas/dokumen kepada PIHAK PERTAMA dalam bentuk *hardcopy* sebanyak 1 (satu) eksemplar dan dalam bentuk *softcopy* sebanyak 1 (satu) keping CD kepada PIHAK PERTAMA **paling lambat tanggal 13 Juli 2016** berupa:
 1. Laporan Kemajuan Pelaksanaan Penelitian [ASLI]; dilengkapi dengan:
 2. Rekapitulasi Laporan Penggunaan Keuangan 70% [ASLI];
 3. Salinan bukti pengeluaran dana 70% yang sah;
 4. Berita Acara Serah Terima Laporan Kemajuan Pelaksanaan;
 5. Berita Acara Serah Terima Laporan Penggunaan Keuangan 70%;

Pasal 3

- (1) PIHAK KEDUA berkewajiban menindaklanjuti dan mengupayakan hasil Program Penelitian Desentralisasi Dikti berupa hak kekayaan intelektual dan atau publikasi ilmiah sesuai dengan luaran yang dijanjikan pada proposal.
- (2) Perolehan hasil sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dimanfaatkan sebesar-besarnya untuk pelaksanaan Tri Dharma Perguruan Tinggi.
- (3) PIHAK KEDUA berkewajiban melaporkan perkembangan perolehan hasil sebagaimana dimaksud pada ayat (1) kepada PIHAK PERTAMA.

Pasal 4

- (1) PIHAK PERTAMA melakukan Monitoring dan Evaluasi Internal (Monevin) terhadap kemajuan pelaksanaan penelitian sebelum pelaksanaan monitoring dan evaluasi eksternal yang dilakukan secara terpusat oleh DRPM Kemenristek Dikti.
- (2) Jadwal pelaksanaan Monev Terpusat (eksternal) mengikuti jadwal dari DRPM Kemenristek Dikti.

Pasal 5

- (1) PIHAK KEDUA berkewajiban menyelesaikan seluruh pekerjaan penelitian yang **DIBUKTIKAN** dengan **PENGUNGGAHAN** pada SIM-LITABMAS berkas-berkas:
 - a. Catatan harian (lanjutan) dan Penggunaan Dana 30% **paling lambat tanggal 12 Oktober 2016**
 - b. Laporan Hasil Penelitian (Laporan Tahunan atau Laporan Akhir) (file pdf);
 - c. Laporan Keuangan 100%;
 - d. Capaian Hasil; Poster, Artikel Ilmiah; dan Profile Penelitian.
Butir a, b, c, dan d paling lambat diunggah ke SIM-LITABMAS pada tanggal **29 Oktober 2016**.
- (2) PIHAK KEDUA berkewajiban **MENYERAHKAN** seluruh dokumen pekerjaan penelitian kepada PIHAK PERTAMA berupa:
 - a. Laporan Hasil Penelitian [ASLI];
 - b. Laporan Keuangan 100%; dilengkapi dengan bukti pengeluaran yang sah [ASLI];
 - c. Capaian Hasil; Poster, Artikel Ilmiah; dan Profile Penelitian;
 - d. Surat Pernyataan telah menyelesaikan seluruh pekerjaan penelitian;
 - e. Berita Acara Serah Terima Laporan Penelitian;
 - f. Berita Acara Serah Terima Laporan Keuangan 100%.

Berkas-berkas tersebut dijilid dalam satu kesatuan dokumen dalam bentuk *hardcopy* sebanyak 1 (**satu**) eksemplar dan dalam bentuk *softcopy* sebanyak 1 (satu) keping CD. Penggandaan berkas laporan lengkap disesuaikan dengan kebutuhan oleh PIHAK KEDUA.

- (3) PIHAK KEDUA berkewajiban mengirimkan 1 (satu) eksemplar Laporan Hasil Penelitian kepada:
 - a. Perpustakaan Nasional RI, Jl. Salemba Raya 28A, Jakarta 10002;
 - b. Pusat Dokumentasi Ilmiah Indonesia (PDII), Jl. Gatot Subroto, Jakarta;
 - c. Bappenas c.q. BIRO APKO, Jl. Suropati No. 2 Jakarta; dan
 - d. Perpustakaan Program Studi peneliti bersangkutan.Bukti pengiriman dan/atau tanda terima Laporan Akhir Hasil Penelitian disimpan oleh kepada PIHAK PERTAMA dan salinannya diserahkan kepada PIHAK KEDUA.
- (4) Penulisan Laporan Hasil Penelitian sesuai ketentuan Buku Panduan Pelaksanaan Penelitian dan Pengabdian Kepada Masyarakat di Perguruan Tinggi Edisi X Tahun 2016:
 - a. Bentuk/ukuran kertas kuarto;
 - b. Warna cover (d disesuaikan dengan ketentuan yang ditetapkan);
 - c. Di bawah bagian kulit muka (*cover*) ditulis:

**Dibiayai oleh Direktorat Riset dan Pengabdian Kepada Masyarakat
Kementerian Riset, Teknologi dan Pendidikan Tinggi
sesuai dengan Surat Perjanjian Pelaksanaan Hibah Penelitian
Nomor: 011/HB-LIT/III/2016 Tanggal 15 Maret 2016**

- (5) PIHAK KEDUA berkewajiban mengembalikan sisa dana yang tidak dibelanjakan kepada PIHAK PERTAMA untuk disetor ke Kas Negara. Bukti pengembalian dana yang telah divalidasi oleh KPPN diserahkan kepada PIHAK PERTAMA dan salinannya disimpan oleh PIHAK KEDUA.

Pasal 6

- (1) Apabila PIHAK KEDUA selaku Ketua Pelaksana sebagaimana dimaksud pada Pasal 1 tidak dapat melaksanakan penelitian ini, maka PIHAK KEDUA wajib mengusulkan pengganti ketua pelaksana yang merupakan salah satu anggota tim kepada PIHAK PERTAMA yang memenuhi syarat.
- (2) Apabila PIHAK KEDUA tidak dapat melaksanakan tugas dan tidak ada pengganti ketua sebagaimana dimaksud dalam Pasal 1, maka PIHAK KEDUA harus mengembalikan dana kepada ke Kas Negara melalui mekanisme yang berlaku.
- (3) Bukti setor sebagaimana dimaksud pada ayat (2) diserahkan kepada PIHAK PERTAMA dan salinannya disimpan oleh PIHAK KEDUA.

Pasal 7

- (1) Apabila sampai dengan batas waktu yang telah ditetapkan untuk melaksanakan penelitian telah berakhir, PIHAK KEDUA belum menyelesaikan tugasnya dan atau terlambat mengirim laporan Kemajuan dan atau terlambat mengirim laporan akhir, maka PIHAK KEDUA dikenakan sanksi denda sebesar 1‰ (satu permil) setiap hari keterlambatan sampai dengan setinggi-tingginya 5% (lima persen), dihitung dari tanggal jatuh tempo sebagaimana tersebut dalam SP3 ini.
- (2) Denda sebagaimana dimaksud pada ayat (3) disetorkan ke Kas Negara oleh PIHAK KEDUA.
- (3) Bukti setor denda yang telah divalidasi oleh KPPN setempat diserahkan kepada PIHAK PERTAMA dan salinannya disimpan PIHAK KEDUA.

Pasal 8

- (1) Apabila di kemudian hari terbukti bahwa judul sebagaimana dimaksud pada Pasal 1 ditemukan adanya duplikasi dengan penelitian lain dan/atau ditemukan adanya ketidakjujuran/itikad kurang baik yang tidak sesuai dengan kaidah ilmiah, maka kegiatan penelitian tersebut dinyatakan batal dan PIHAK KEDUA wajib mengembalikan seluruh dana yang telah diterima kepada Kas Negara melalui mekanisme yang berlaku.
- (2) Bukti setor sebagaimana dimaksud pada ayat (1) disimpan oleh kepada PIHAK PERTAMA dan salinannya disimpan PIHAK KEDUA.

Pasal 9

- (1) Hal-hal dan atau segala sesuatu yang berkenaan dengan kewajiban pajak berupa PPN dan/atau PPh menjadi tanggungjawab PIHAK KEDUA dan harus dibayarkan ke Kantor Pelayanan Pajak (KPP) setempat atau tempat lain yang ditunjuk pemerintah.

- (2) Besarnya pajak yang harus dibayarkan sesuai dengan ketentuan Undang-undang dan Peraturan yang berlaku.

Pasal 10

- (1) Hak atas kekayaan intelektual yang dihasilkan dari pelaksanaan penelitian ini diatur dan dikelola sesuai dengan peraturan dan perundang-undangan yang berlaku.
- (2) Hasil penelitian berupa peralatan dan/atau alat yang dibeli dari kegiatan ini adalah milik Negara yang dapat dihibahkan kepada institusi/lembaga/masyarakat melalui Surat Keterangan Hibah.

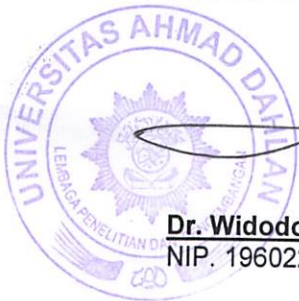
Pasal 11

- (1) Apabila terjadi perselisihan antara PIHAK PERTAMA dan PIHAK KEDUA dalam pelaksanaan penugasan ini akan dilakukan penyelesaian secara musyawarah dan memilih Pengadilan Negeri Yogyakarta apabila tidak tercapai penyelesaian secara musyawarah.
- (2) Hal-hal yang belum diatur dalam perjanjian ini diatur kemudian oleh kedua belah pihak.

Pasal 12

- (1) Surat Penugasan Pelaksanaan Penelitian (SP3) ini dibuat rangkap 2 (dua) dan bermaterai cukup sesuai dengan ketentuan yang berlaku.
- (2) Pembiayaan materai menjadi tanggung jawab PIHAK KEDUA.

PIHAK PERTAMA,



Dr. Widodo, M.Si.
NIP. 19602211987091001

PIHAK KEDUA,



Sugiyarto, S.S.i., M.Si., Ph.D.
NIP/NIY: 60010368

Kode>Nama Rumpun Ilmu: **121/Matematika**

**LAPORAN KEMAJUAN
PENELITIAN PRODUK TERAPAN**



**JUDUL
OPTIMASI MODEL KINETIKA PADA PEMBERIAN OBAT UNTUK
MENGHAMBAT DEGENARASI FUNGSI GINJAL**

Ketua Tim Peneliti:

Sugiyarto, M.Si.,Ph.D

0517076903

Anggota Peneliti:

Dr. rer.nat, Endang Darmawan, M.Si.,Apt

0510107101

Dibiayai oleh:

**Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi, Kementerian Pendidikan Nasional, sesuai dengan
Surat Perjanjian Pelaksanaan Penugasan Penelitian Hibah Bersaing**

Nomor: Nomor: PHB-047/SP3/III/2016, tanggal 16 Maret 2016

UNIVERSITAS AHMAD DAHLAN YOGYAKARTA

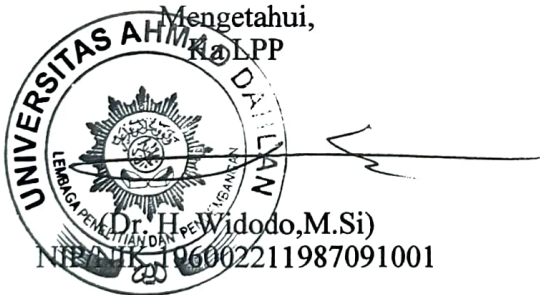
OKTOBER 2016

HALAMAN PENGESAHAN


Judul : OPTIMASI MODEL KINETIKA PADA PEMBERIAN
OBAT UNTUK MENGHAMBAT DEGENERASI
FUNGSI GINJAL

Peneliti/Pelaksana
Nama Lengkap : Dr. SUGIYARTO S.S.i., M.Si.,Ph.D.
Perguruan Tinggi : Universitas Ahmad Dahlan
NIDN : 0517076903
Jabatan Fungsional : Lektor
Program Studi : Matematika
Nomor HP : 02747174070
Alamat surel (e-mail) : sugiyartonf@yahoo.com

Anggota (1)
Nama Lengkap : Dr ENDANG DARMAWAN
NIDN : 0510107101
Perguruan Tinggi : Universitas Ahmad Dahlan
Institusi Mitra (jika ada) : -
Nama Institusi Mitra : -
Alamat : -
Penanggung Jawab : -
Tahun Pelaksanaan : Tahun ke 2 dari rencana 2 tahun
Biaya Tahun Berjalan : Rp 50.000.000,00
Biaya Keseluruhan : Rp 74.650.000,00



Yogyakarta, 12 - 10 - 2016
Ketua,



(Dr. SUGIYARTO S.S.i., M.Si.,Ph.D.)
NIP/NIK 60010368

OPTIMASI MODEL KINETIKA PADA PEMBERIAN OBAT UNTUK MENGHAMBAT DEGENARASI FUNGSI GINJAL

RINGKASAN

Gagal ginjal merupakan penyakit penurunan fungsi ginjal dalam membersihkan hasil metabolisme yang terjadi di dalam tubuh. Gagal ginjal bisa berupa gagal ginjal akut dan kronis. Gagal ginjal ini prevalensinya yang meningkat di seluruh dunia. Bila tidak dapat diatasi akan mengakibatkan penyakit metabolik yang lain seperti diabetes dan hipertensi. Secara farmakologi eksperimental telah dibuktikan bahwa meniran dan seledri mempunyai efek menurunkan kadar serum kreatinin dan asam urat. Pada kasus gagal ginjal autoimun, seledri juga dapat meningkatkan sistem imun yang dapat meringankan penyakit gagal ginjal. Metodologi penelitian ini menggunakan desain penelitian eksperimen murni (*true experimental research*) yang dilakukan dalam kurun waktu 2 tahun. Tahun I (2015) dilakukan secara praklinis sedangkan pada tahun II (2016) dilakukan secara klinis. Tahapan penelitiannya dimulai dengan preparasi sampel (*sampling*) mulai dari *sampling material* sampai media dan alat uji coba, ekstraksi dan standarisasi kombinasi meniran dan seledri serta pembuatan sediaan uji anti-gagal ginjal yang dilanjutkan dengan proses pengujian dan analisis hasil secara praklinis kemudian dilakukan analisis model aktivitas obat dan perbaikan fungsi ginjal menuju penafsiran dan generalisasi hasil penelitian. Kombinasi antara meniran dan seledri diharapkan dapat bekerja secara sinergis dalam mengatasi penyakit gagal ginjal, lebih lanjut dapat digunakan secara klinik pada manusia. Adapun langkah-langkahnya adalah sebagai berikut: (1) ekstraksi rimpang meniran dan seledri, (2) standarisasi ekstrak meniran dan seledri, masing-masing dan hasil kombinasi menggunakan *simplex lactice design*, (3) uji toksisitas akut dan kronis ekstrak meniran dan seledri hasil kombinasi, (4) uji farmakologi pada hewan uji kombinasi meniran dan seledri, Simulasi dan Optimasi Model Matematika (5) Pre-formulasi sediaan kombinasi meniran dan seledri dengan berbagai bentuk sediaan seperti padat (tablet), cair (emulsi) dan semipadat (cream), (6) *scaling-up* produksi sediaan kombinasi meniran dan seledri, (7) uji stabilitas sediaan-sediaan kombinasi ekstrak meniran dan seledri, (8) Uji pada tingkat biokimia darah, Simulasi dan Optimasi Model Matematika

Kata kunci: gagal ginjal, fungsi ginjal, meniran, seledri dan gagal ginjal, meniran dan seledri, model matematika, optimasi

BAB 1. PENDAHULUAN

Kemajuan ilmu pengetahuan dan teknologi di segala bidang terutama dalam bidang kesehatan dan farmasi sangat pesat, itu semua tidak dapat dipisahkan dari kekuatan ilmu-ilmu dasar terutama matematika. Kemajuan teknologi terutama teknologi informasi dan komputasi dapat membuat lompatan-lompatan besar dalam penelitian *applied basic science*, dengan komputasi maka simulasi-simulasi penelitian aplikatif dapat dengan mudah dilakukan dan berdasarkan hasil simulasi tersebut dapat diperoleh model-model baru yang dapat menjadi *blue print* di bidang industry.

Angka penderita gangguan ginjal tergolong cukup tinggi dan menjadi masalah kesehatan bukan hanya di Indonesia bahkan di negara maju. Di Amerika Serikat misalnya, angka kejadian gagal ginjal meningkat tajam pada sepuluh tahun terakhir. Tahun 1990 terjadi 166 ribu kasus, tahun 2000 menjadi 372 ribu kasus. Angka tersebut diperkirakan terus naik. Tahun 2010 diestimasikan lebih dari 650 ribu. Selain data tersebut 6 juta sampai 20 juta individu di AS diperkirakan mengalami gagal ginjal kronis. Gagal Ginjal Kronis (GGK) adalah suatu keadaan klinis yang ditandai dengan penurunan fungsi ginjal secara irreversible (tidak dapat pulih kembali) berlangsung lama berharap dan bersifat progresif (Harnawati, 2008).

Seperti telah diketahui bersama bahwa jumlah penderita penyakit ginjal di Indonesia terus bertambah setiap tahun. Terdapat sekitar 300 ribu penderita gagal ginjal di Indonesia. Jumlah penderita angkanya cenderung meningkat. Gangguan ginjal bisa mengurangi produktifitas seseorang bahkan mengancam jiwa. Fungsi ginjal sangat beragam bukan hanya mengeluarkan racun dari tubuh tapi mengatur tekanan darah yang berujung pada menjaga ritme jantung.

(liputan6.com/6 maret 2012).

Ginjal adalah organ ekskresi dalam vertebrata yang berbentuk mirip kacang. Sebagai bagian dari sistem urin, ginjal berfungsi menyaring kotoran (terutama urea) dari darah dan membuangnya bersama dengan air dalam bentuk urin

Penyakit gagal ginjal kronis (*chronic kidney disease, CKD*) CKD awalnya tanpa gejala spesifik dan hanya dapat dideteksi sebagai peningkatan dalam serum kreatinin atau protein dalam

urin. Sebagai tanda fungsi menurunnya fungsi ginjal adalah:

Tekanan darah meningkat karena overload cairan dan produksi hormon vasoaktif diciptakan oleh ginjal melalui RAS (renin-angiotensin system), meningkatkan risiko seseorang mengembangkan hipertensi dan / atau penderitaan dari [gagal jantung [kongestif]]

Urea terakumulasi, yang mengarah ke azotemia dan akhirnya uremia (gejala mulai dari kelesuan ke perikarditis dan ensefalopati). Urea diekskresikan oleh keringat dan mengkristal pada kulit ("frost uremic").

Kalium terakumulasi dalam darah (dikenal sebagai hiperkalemia dengan berbagai gejala termasuk malaise dan berpotensi fatal aritmia jantung s)

Erythropoietin sintesis menurun (berpotensi menyebabkan anemia, yang menyebabkan kelelahan)

overload volume yang Fluida - gejala dapat berkisar dari ringan edema untuk mengancam kehidupan edema paru

Hyperphosphatemia - karena ekskresi fosfat berkurang, terkait dengan hipokalsemia (karena 1,25 hidroksivitamin D 3]] defisiensi), yang karena stimulasi faktor pertumbuhan fibroblast -23- Belakangan ini berkembang menjadi hiperparatiroidisme sekunder, osteodistrofi ginjal dan kalsifikasi vaskular yang berfungsi juga mengganggu jantung.

Metabolik asidosis, karena akumulasi sulfat, fosfat, asam urat dll ini dapat menyebabkan aktivitas enzim diubah oleh kelebihan asam yang bekerja pada enzim dan eksitabilitas juga meningkat membran jantung dan saraf dengan promosi [hiperkalemia []] karena kelebihan asam (asidemia).

Orang dengan penyakit ginjal kronis menderita dipercepat aterosklerosis dan lebih mungkin untuk mengembangkan penyakit kardiovaskuler daripada populasi umum. Pasien yang menderita

penyakit ginjal kronis dan penyakit kardiovaskular cenderung memiliki prognosis lebih buruk dibanding mereka yang menderita hanya dari yang terakhir. Penyakit ginjal kronis diidentifikasi oleh tes darah untuk kreatinin. Tingginya tingkat kreatinin menunjukkan jatuh laju filtrasi glomerulus dan sebagai akibat penurunan kemampuan ginjal mengekskresikan produk limbah. Penderita penyakit ginjal pada stadium awal umumnya tidak merasa sakit atau keluhan apapun, dan penyakit ini tergolong "*silent disease*" karena tidak menimbulkan gejala atau tanda-tanda klinis yang jelas. Penyakit ginjal dapat berkembang menjadi penyakit ginjal kronik (PGK). Penurunan fungsi ginjal perlahan-lahan dan tidak pernah bisa kembali normal. Dia juga menyebutkan tentang perlunya dilaksanakan deteksi dini penyakit ginjal karena penyembuhannya tergantung pada tingkat kerusakan ginjal. (dr Haryono SpPD dari Bagian Penyakit Dalam RS Imanuel Bandarlampung, dalam seminar "Deteksi Penyakit Ginjal" di Bandarlampung, Sabtu 8 september 2012).

Berdasarkan keadaan di atas maka diperlukan suatu penelitian yang berkaitan dengan pemodelan matematika untuk mengetahui ataupun menentukan keadaan optimum dari pemberian suatu obat terhadap tingkat degerasi dari fungsi ginjal.

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

Gagal ginjal merupakan penyakit menurunnya fungsi ginjal dalam meneksresikan hasil metabolit keluar tubuh. Penyakit ini bisa akibat hipertensi, hiperuricemia, diabetes mellitus. Analisis hasil survey NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*), Zhu dan tim menemukan bahwa prevalensi gout meningkat dari 2,7% di akhir 1990-an menjadi 3,9% pada tahun 2008. Pada pasien laki-laki yang berusia >60-79 tahun, prevalensi gout sangat meningkat. Peningkatan yang paling substansi pada angka gout terjadi pada orang yang berusia 80 tahun lebih, dua kali lipat dari 6% pada awal periode menjadi 13% pada 2008. Tim juga mengidentifikasi prevalensi hiperurisemia pada 2008 (21,4%) lebih tinggi secara signifikan di hampir lebih 20 tahun (18,2%). Dari 3,2% koresponden yang berbeda ini diperkirakan 31,9 juta orang Amerika (Goodman, 2011). Prevalensi gout di Inggris dan Jerman adalah 1,4% tahun 2000-2005 (Annemans *et al.*, 2008).

Hiperurisemia merupakan salah satu faktor risiko dari gout yaitu terjadi deposit asam urat kronis di jaringan yang akhirnya membentuk kristal urat dan menimbulkan nyeri sendi. Sehingga penurunan asam urat menjadi salah satu dari tujuan terapi gout. Selama ini yang diketahui bahwa terapi dapat dilakukan secara farmakologis dan non farmakologis (Hawkins & Rahn, 2005).

Terapi farmakologis untuk gout yang digunakan selama ini adalah obat golongan antiinflamasi non steroid (AINS), kortikosteroid, inhibitor siklooksigenase-2 (COX-2), dan kolkisin. Terapi farmakologi yang umumnya digunakan adalah allopurinol. Obat allopurinol memiliki efek samping yang agak sering terjadi terutama pada pemakaian jangka panjang, misalnya timbul reaksi alergi kulit, gangguan lambung-usus, nyeri kepala, pusing, dan rambut rontok yang berarti dapat menurunkan kualitas hidup pasien. Adakalanya timbul demam dan kelainan darah (Tjay & Rahardja, 2007).

Pengobatan non farmakologi dapat dilakukan dengan diet purin atau mengurangi konsumsi makanan yang mengandung purin. Pengobatan juga dapat dilakukan dengan *dietary fiber*. Diet ini dilakukan dengan mengonsumsi rutin makanan yang mengandung karbohidrat yang tinggi. Penelitian Krishnamurthy *et.al.* tahun 2011, yang dilakukan dengan pengamatan, mendapat hasil bahwa *dietary fiber* dapat menurunkan tingkat kematian pasien penyakit ginjal kronik. Sehingga dengan *soluble fiber* yang terkandung dalam meniran dan seledri akan dapat memperbaiki fungsi ginjal dan otomatis ekskresi asam urat melalui ginjal juga membaik.

Bab 3 TUJUAN DAN MANFAAT PENELITIAN

Secara umum tujuan dan sekaligus target penelitian ini pada tahun I (2015) adalah optimasi pemodelan perbaikan fungsi ginjal terstandarisasi yang teruji secara praklinis berkualitas dan aman pada uji preklinik. Adapun tujuan dan target penelitian pada tahun II (2016) optimasi pemodelan perbaikan fungsi ginjal terstandarisasi yang teruji secara praklinis secara klinis berkualitas dan aman. Optimasi pemberian kombinasi meniran dan seledri yang dihasilkan dari penelitian ini dalam jangka pendek dan menengah dapat secara simultan diproduksi masal di tingkat industri melalui optimasi pemodelan matematika dan penyempurnaan lanjut secara komprehensif. Kemanfaatannya adalah apabila optimasi pemodelan yang di dapatkan memberikan hasil yang menjanjikan maka secara simultan juga

dapat menciptakan sarana produksi dan diaplikasikan bagi pelayanan kesehatan formal dan semakin meningkat derajat kesehatan masyarakat Indonesia.

Matematika sebagai sebagai suatu alat yang dapat menjembatani keadaan riil suatu permasalahan disegala bidang baik dibidang ekonomi (Pengoptimuman dinamik model matematika pada pembiayaan dan ekuity perusahaan; Sugiyarto, Yosza, Ismail Mohd ; 2008) dibidang kesehatan masyarakat (Model matematika dengan enam kelas pada epidemic dengan variable manusia ,pembawa penyakit dan variasinya; Sugiyarto, Puri siwi; 2011).

Secara umum pengoptimuman model matematika dibagi dalam dua kategori yaitu pengoptimuman dengan kendala dan tanpa kendala. Adapun penyelesaian untuk pengoptimuman dengan kendala dilakukan dengan transformasi untuk mendapatkan model optimasi tanpa kendala , yang selanjutnya dengan berbagai macam metode , antara lain: *Newton Raphson*, *Steepest descent*, *Bisection* permasalahan optimasi dapat diselesaikan. Peyelesaian optimasi

dengan metode baru dalam hal ini hybrid antara *model filled function* dan *Newton Raphson* maupun *filled function* dengan memodifikasi salah satu fungsinya telah dilakukan oleh Sugiyarto, Yosza.(2012).

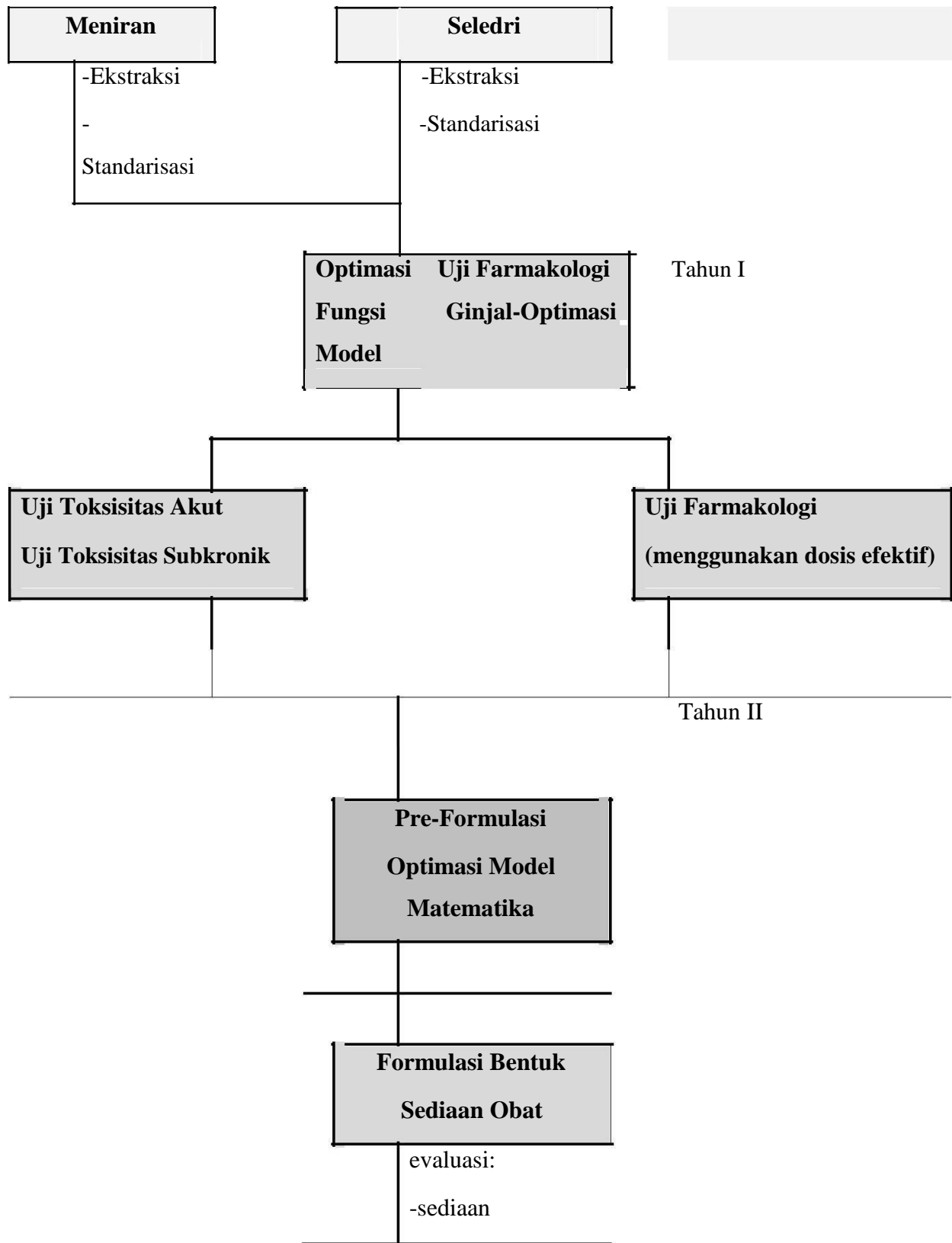
Pharmakokinetik sebagai salah satu cabang ilmu farmasi yang mempelajari proses dan pemodelan pengaruh obat dalam tubuh manusia mulai diperkenalkan oleh Buchanan,1947 dan Butler,1964. Satu hal yang sangat penting dalam mempelajari pharmakokinetik adalah persamaan Michaelis-menten yang menggambarkan model kinetic dari enzyme.(Michaelis dan Menten,1913). Seiring dengan perkembangan teknologi informasi yang diawali dengan penemuan computer maka analisa statistik yang meliputi *weighting of data*, estimasi parameter, prediksi serta pemilihan model akhir menjadi lebih mudah, seperti halnya program NONLIN (Metzler,1969)

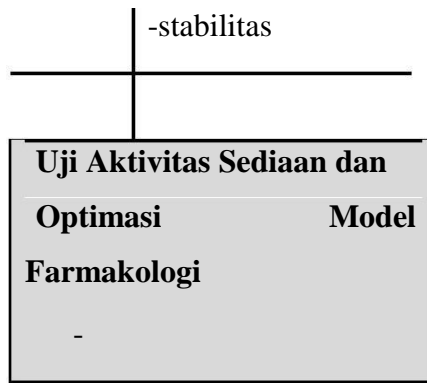
Model dalam penelitian ini ini didasarkan pada hasil penelitian Janet A. Tooze et al (A new Model for Estimating the usual intake of episodically-consumed foods with application to their distribution, Journal Am. Diet Assoc,2006), Kimberley A.Lentz (Current methods for predicting human food effect, The AAPS Journal,Vol 10,2008) adapun untuk prediksi modelnya didasarkan pada penelitian Merav Catalogna et al (Artificial eural Network based controller for glucose monitoring during clamp test,2012) dan Merav C. et al dalam makalahnya Artificial NN Based Controller for Glucose Monitoring during Clamp test. Model pharmakokinetik dari penelitian ini adalah pengembangan dari (Muralidharan S.,2012).

BAB 4. METODE PENELITIAN

Dalam penelitian ini menggunakan uji farmakologi, Uji toksisitas dan Optimasi pemodelan efek yang dihasilkan pada uji gagal ginjal.

Skema perlakuan hewan uji dapat dilihat pada Gambar 1.





Tabel I. Tahapan penelitian tahun ke-2

No	Aktivitas	Metode	Hasil/Parameter
1	-Ekstraksi (meniran dan seledri) -Standarisasi	- Maserasi alkohol 70% - KLT/spektroskopi uv - uji kadar air - uji sisa pelarut - uji mikrobia	-ekstrak kental -ekstrak terstandar -kadar air -sisa pelarut -jenis bakteri dan jumlah koloni
2	Uji farmakologi optimasi model matematik	- SLD optimasi dosis - biokimia darah, Kolesterol, trigliserida, HDL, LDL, - Simulasi model matematika	-dosis optimal -biokimia darah Kolesterol, trigliserida, HDL, LDL, -model terbaik
3	Uji toksisitas	- Akut - Subkronis	-LD50 -data hepatotoksik, nefrotoksik, neurotoksik, imunotoksik

4	Pre-formulasi		Formula optimal:
5	Uji aktivitas sediaan -farmakologi	-Biokimia darah Kolesterol, trigliserida, HDL, LDL,	-- biokimia darah Kolesterol, trigliserida, HDL, LDL,
6	Optimasi Model Kinetika perbaikan	Simulasi Model Matematika	-Model Kinetika

BAB 5 HASIL PENELITIAN

Adapun hasil penelitian ini dalam bentuk grafik adalah sbb:

Tabel I. Persen perubahan hemoglobin pada kelompok perlakuan setelah pemberian kombinasi ekstrak meniran dan seledri selama 14 hari

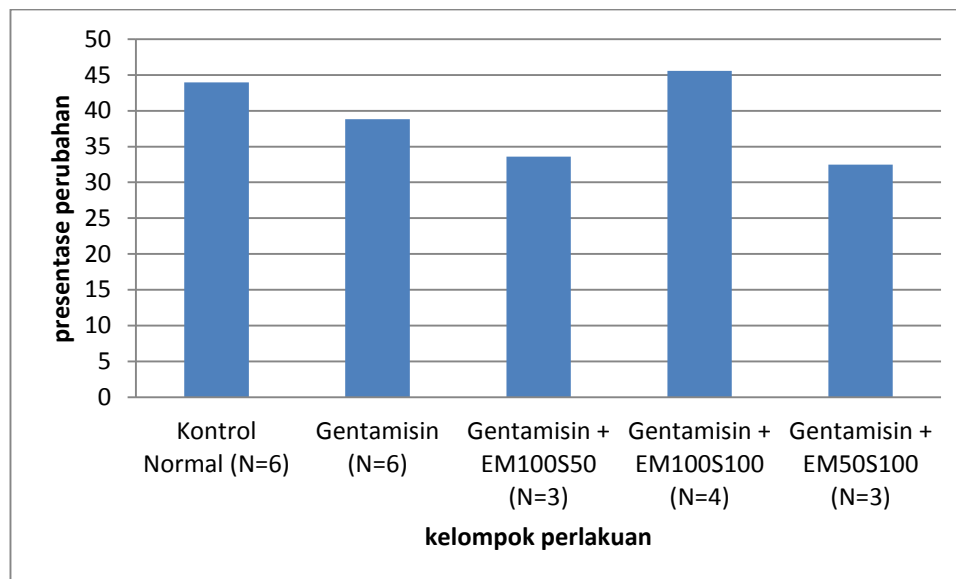
Kelompok	Persen Perubahan Kadar Hemoglobin				
	(x)		SD		p-value
Kontrol Normal (N=6)	16.20	±	0.77	↑	0.002
Gentamisin (N=6)	13.55	±	0.63		
Gentamisin + EM100S50 (N=3)	11.47	±	2.65	↑	0.03
Gentamisin + EM100S100 (N=4)	16.25	±	1.08	↑	0.003
Gentamisin + EM50S100 (N=3)	14.90	±	1.18	↑	0.14

Keterangan:

Kontrol Normal (N=6) = pemberian CMC Na 0.1%

Gentamisin (N=6) = pemberian gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari

Gentamisin + EM100S50 (N=3) = pemberian kombinasi serbuk ekstrak meniran dan seledri (100:50 mg/kg BB) selama 14 hari+ gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari
 Gentamisin + EM100S100 (N=4) = pemberian kombinasi serbuk ekstrak meniran dan seledri (100:100 mg/kg BB) selama 14 hari + gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari
 Gentamisin + EM50S100 (N=3) = pemberian kombinasi serbuk ekstrak meniran dan seledri (50:100 mg/kg BB) selama 14 hari + gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari



Gambar 1. Kurva hubungan persen perubahan hemoglobint pada kelompok perlakuan setelah pemberian kombinasi ekstrak meniran dan seledri selama 21 hari

Tabel II. Persen perubahan eritrosit pada kelompok perlakuan setelah pemberian kombinasi ekstrak meniran dan seledri selama 14 hari

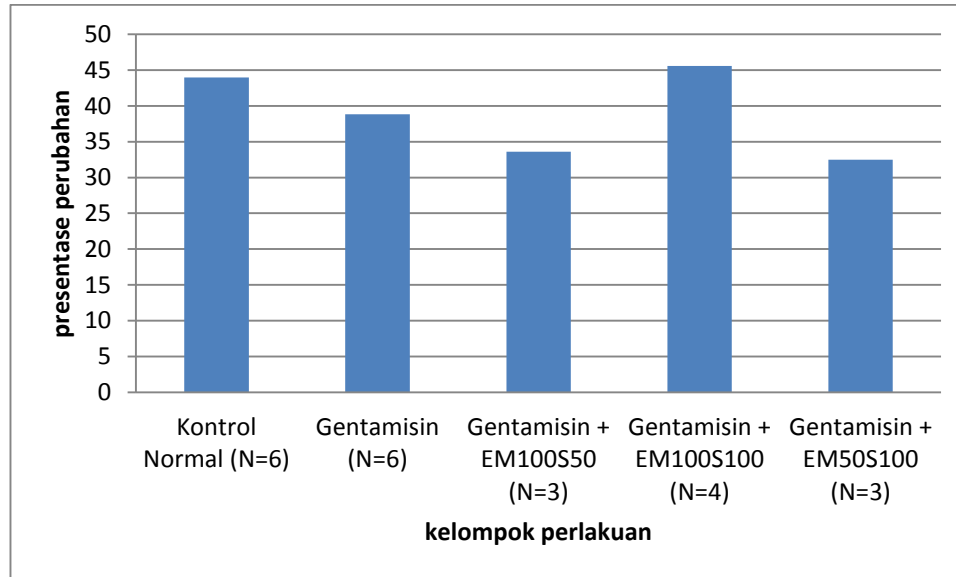
Kelompok	Persen Perubahan Kadar Eritrosit				
	(x)		SD		p-value
Kontrol Normal (N=6)	8.94	±	0.65	↑	0.00
Gentamisin (N=6)	7.13	±	0.32		
Gentamisin + EM100S50 (N=3)	6.66	±	1.47	↑	0.36
Gentamisin + EM100S100 (N=4)	9.14	±	0.09	↓	0.00
Gentamisin + EM50S100 (N=3)	8.55	±	0.82	↑	0.01

Keterangan:

Kontrol Normal (N=6) = pemberian CMC Na 0.1%

Gentamisin (N=6) = pemberian gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari

Gentamisin + EM100S50 (N=3) = pemberian kombinasi serbuk ekstrak meniran dan seledri (100:50 mg/kg BB) selama 14 hari+ gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari
 Gentamisin + EM100S100 (N=4) = pemberian kombinasi serbuk ekstrak meniran dan seledri (100:100 mg/kg BB) selama 14 hari + gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari
 Gentamisin + EM50S100 (N=3) = pemberian kombinasi serbuk ekstrak meniran dan seledri (50:100 mg/kg BB) selama 14 hari + gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari



Gambar 2. Kurva hubungan persen perubahan leukosit pada kelompok perlakuan setelah pemberian kombinasi ekstrak meniran dan seledri selama 21 hari

Tabel III. Persen perubahan hematokrit pada kelompok perlakuan setelah pemberian kombinasi ekstrak meniran dan seledri selama 14 hari

Kelompok	Persen Perubahan Kadar Hematokrit				
	(x)		SD		p-value
Kontrol Normal (N=6)	43.98	±	1.90	↑	0.34
Gentamisin (N=6)	38.82	±	1.45		
Gentamisin + EM100S50 (N=3)	33.60	±	8.00	↑	0.43
Gentamisin + EM100S100 (N=4)	45.58	±	1.96	↑	0.27
Gentamisin + EM50S100 (N=3)	32.48	±	24.84	↑	0.34

Keterangan:

Kontrol Normal (N=6) = pemberian CMC Na 0.1%

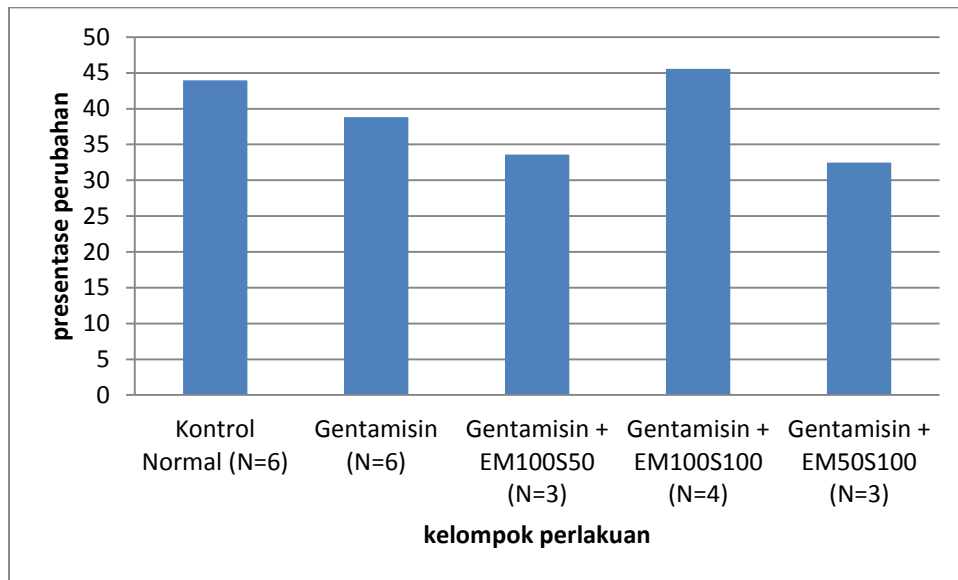
Gentamisin (N=6) = pemberian gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari

Gentamisin + EM100S50 (N=3) = pemberian kombinasi serbuk ekstrak meniran dan seledri (100:50 mg/kg BB)

selama 14 hari+ gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari

Gentamisin + EM100S100 (N=4) = pemberian kombinasi serbuk ekstrak meniran dan seledri (100:100 mg/kg BB) selama 14 hari + gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari

Gentamisin + EM50S100 (N=3) = pemberian kombinasi serbuk ekstrak meniran dan seledri (50:100 mg/kg BB) selama 14 hari + gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari



Gambar 3. Kurva hubungan persen perubahan leukosit pada kelompok perlakuan setelah pemberian kombinasi ekstrak meniran dan seledri selama 21 hari

Tabel IV. Persen perubahan leukosit pada kelompok perlakuan setelah pemberian kombinasi ekstrak meniran dan seledri selama 14 hari

Kelompok	Persen Perubahan Kadar Leukosit				
	(x)	±	SD		p-value
Kontrol Normal (N=6)	12876.67	±	2087.17	↑	0.66
Gentamisin (N=6)	11900.00	±	5720.10		
Gentamisin + EM100S50 (N=3)	9690.00	±	1297.42	↓	0.41
Gentamisin + EM100S100 (N=4)	8922.50	±	1726.99	↓	0.23
Gentamisin + EM50S100 (N=3)	5906.67	±	4506.90	↓	0.04

Keterangan:

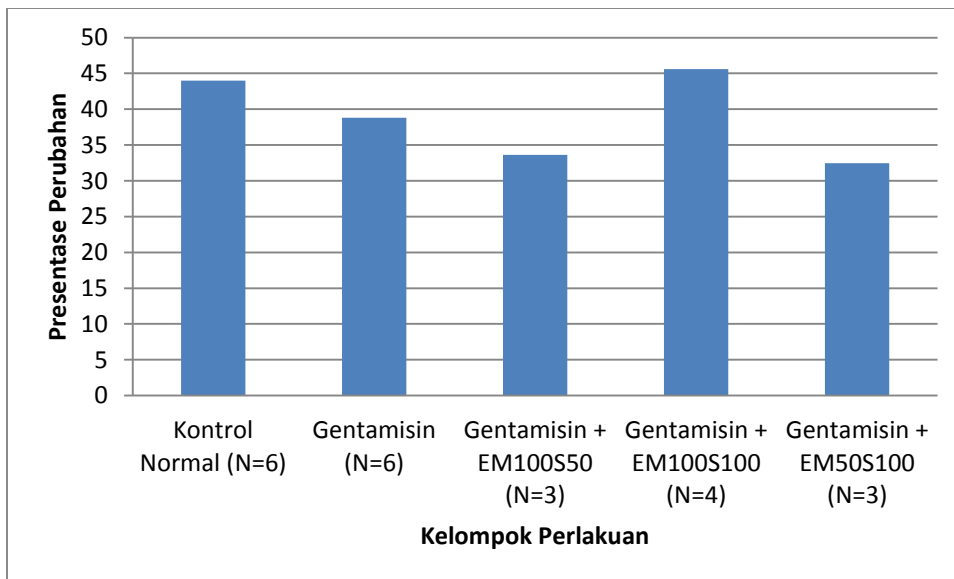
Kontrol Normal (N=6) = pemberian CMC Na 0.1%

Gentamisin (N=6) = pemberian gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari

Gentamisin + EM100S50 (N=3) = pemberian kombinasi serbuk ekstrak meniran dan seledri (100:50 mg/kg BB) selama 14 hari+ gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari

Gentamisin + EM100S100 (N=4) = pemberian kombinasi serbuk ekstrak meniran dan seledri (100:100 mg/kg BB) selama 14 hari + gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari

Gentamisin + EM50S100 (N=3) = pemberian kombinasi serbuk ekstrak meniran dan seledri (50:100 mg/kg BB) selama 14 hari + gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari



Gambar 4. Kurva hubungan persen perubahan leukosit pada kelompok perlakuan setelah pemberian kombinasi ekstrak meniran dan seledri selama 21 hari

Tabel V. Persen perubahan MCV pada kelompok perlakuan setelah pemberian kombinasi ekstrak meniran dan seledri selama 14 hari

Kelompok	Persen Perubahan Kadar MCV				
	(x)		SD		p-value
Kontrol Normal (N=6)	49.30	±	2.20	↑	0.0
Gentamisin (N=6)	54.47	±	1.65		
Gentamisin + EM100S50 (N=3)	50.33	±	2.25	↑	0.01
Gentamisin + EM100S100 (N=4)	49.88	±	1.90	↑	0.003
Gentamisin + EM50S100 (N=3)	52.80	±	2.25	↑	0.26

Keterangan:

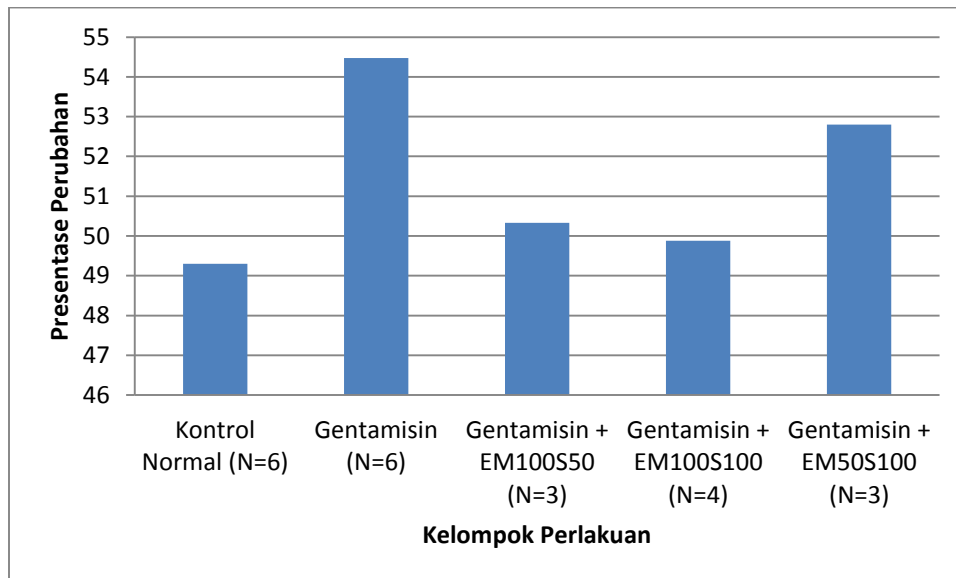
Kontrol Normal (N=6) = pemberian CMC Na 0.1%

Gentamisin (N=6) = pemberian gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari

Gentamisin + EM100S50 (N=3) = pemberian kombinasi serbuk ekstrak meniran dan seledri (100:50 mg/kg BB) selama 14 hari+ gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari

Gentamisin + EM100S100 (N=4) = pemberian kombinasi serbuk ekstrak meniran dan seledri (100:100 mg/kg BB) selama 14 hari + gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari

Gentamisin + EM50S100 (N=3) = pemberian kombinasi serbuk ekstrak meniran dan seledri (50:100 mg/kg BB) selama 14 hari + gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari



Gambar 6. Kurva hubungan persen perubahan MCV pada kelompok perlakuan setelah pemberian kombinasi ekstrak meniran dan seledri selama 21 hari

Tabel VII. Persen perubahan MCH pada kelompok perlakuan setelah pemberian kombinasi ekstrak meniran dan seledri selama 14 hari

Kelompok	Persen Perubahan Kadar MCH			
	(x)	±	SD	p-value
Kontrol Normal (N=6)	18.17	±	0.67	↓ 0.06
Gentamisin (N=6)	19.00	±	0.61	
Gentamisin + EM100S50 (N=3)	17.17	±	0.51	↓ 0.002
Gentamisin + EM100S100 (N=4)	17.78	±	1.08	↓ 0.02
Gentamisin + EM50S100 (N=3)	17.43	±	0.32	↓ 0.006

Keterangan:

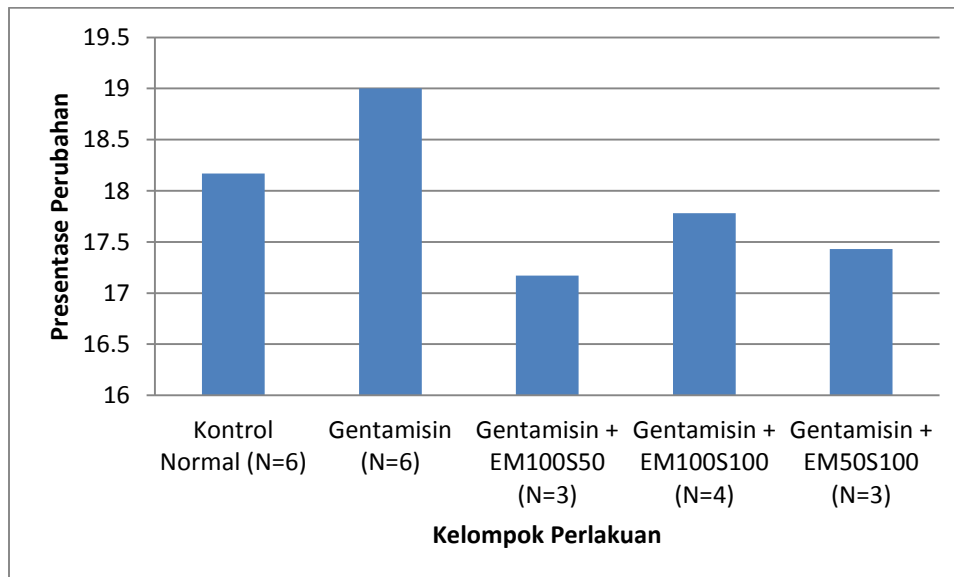
Kontrol Normal (N=6) = pemberian CMC Na 0.1%

Gentamisin (N=6) = pemberian gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari

Gentamisin + EM100S50 (N=3) = pemberian kombinasi serbuk ekstrak meniran dan seledri (100:50 mg/kg BB) selama 14 hari+ gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari

Gentamisin + EM100S100 (N=4) = pemberian kombinasi serbuk ekstrak meniran dan seledri (100:100 mg/kg BB) selama 14 hari + gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari

Gentamisin + EM50S100 (N=3) = pemberian kombinasi serbuk ekstrak meniran dan seledri (50:100 mg/kg BB) selama 14 hari + gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari



Gambar 7. Kurva hubungan persen perubahan MCH pada kelompok perlakuan setelah pemberian kombinasi ekstrak meniran dan seledri selama 21 hari

Tabel VIII. Persen perubahan MCHC pada kelompok perlakuan setelah pemberian kombinasi ekstrak meniran dan seledri selama 14 hari

Kelompok	Persen Perubahan Kadar MCHC				
	(x)		SD		p-value
Kontrol Normal (N=6)	36.82	±	0.62	↑	0.0
Gentamisin (N=6)	34.88	±	0.50		
Gentamisin + EM100S50 (N=3)	34.20	±	0.44	↓	0.21
Gentamisin + EM100S100 (N=4)	35.63	±	0.87	↑	0.14
Gentamisin + EM50S100 (N=3)	33.07	±	1.36	↓	0.003

Keterangan:

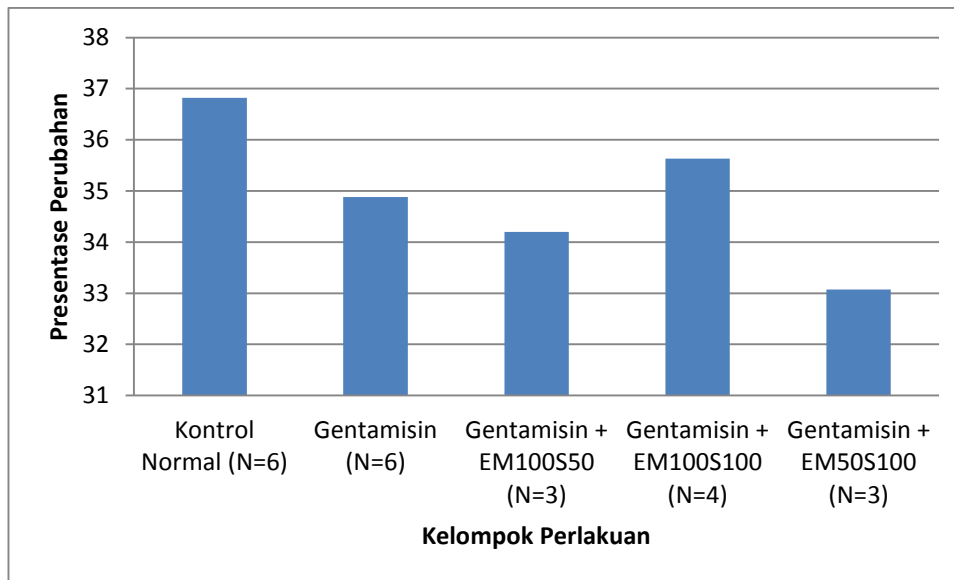
Kontrol Normal (N=6) = pemberian CMC Na 0.1%

Gentamisin (N=6) = pemberian gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari

Gentamisin + EM100S50 (N=3) = pemberian kombinasi serbuk ekstrak meniran dan seledri (100:50 mg/kg BB) selama 14 hari+ gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari

Gentamisin + EM100S100 (N=4) = pemberian kombinasi serbuk ekstrak meniran dan seledri (100:100 mg/kg BB) selama 14 hari + gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari

Gentamisin + EM50S100 (N=3) = pemberian kombinasi serbuk ekstrak meniran dan seledri (50:100 mg/kg BB) selama 14 hari + gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari



Gambar 8. Kurva hubungan persen perubahan MCHC pada kelompok perlakuan setelah pemberian kombinasi ekstrak meniran dan seledri selama 21 hari

Tabel IX. Persen perubahan RDW pada kelompok perlakuan setelah pemberian kombinasi ekstrak meniran dan seledri selama 14 hari

Kelompok	Persen Perubahan KadarRDW				
	(x)		SD		p-value
Kontrol Normal (N=6)	20.50	±	0.93	↓	0.00
Gentamisin (N=6)	24.15	±	1.52		
Gentamisin + EM100S50 (N=3)	16.67	±	2.32	↑	0.00
Gentamisin + EM100S100 (N=4)	18.60	±	0.32	↓	0.00
Gentamisin + EM50S100 (N=3)	17.80	±	0.80	↓	0.00

Keterangan:

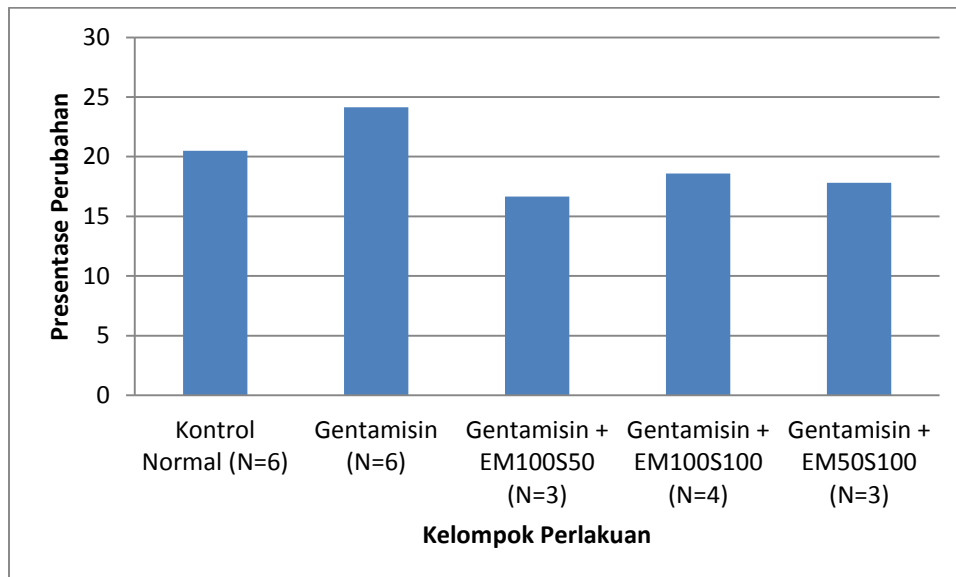
Kontrol Normal (N=6) = pemberian CMC Na 0.1%

Gentamisin (N=6) = pemberian gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari

Gentamisin + EM100S50 (N=3) = pemberian kombinasi serbuk ekstrak meniran dan seledri (100:50 mg/kg BB) selama 14 hari+ gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari

Gentamisin + EM100S100 (N=4) = pemberian kombinasi serbuk ekstrak meniran dan seledri (100:100 mg/kg BB) selama 14 hari + gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari

Gentamisin + EM50S100 (N=3) = pemberian kombinasi serbuk ekstrak meniran dan seledri (50:100 mg/kg BB) selama 14 hari + gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari



Gambar 9. Kurva hubungan persen perubahan RDW pada kelompok perlakuan setelah pemberian kombinasi ekstrak meniran dan seledri selama 21 hari

Tabel X. Persen perubahan Trombosit pada kelompok perlakuan setelah pemberian kombinasi ekstrak meniran dan seledri selama 14 hari

Kelompok	Persen Perubahan Kadar Trombosit				
	(x)		SD		p-value
Kontrol Normal (N=6)	955833.33	±	166428.86	↓	0.04
Gentamisin (N=6)	1202166.67	±	180560.71		
Gentamisin + EM100S50 (N=3)	786666.67	±	190958.98	↑	0.006
Gentamisin + EM100S100 (N=4)	771500.00	±	170838.13	↓	0.002
Gentamisin + EM50S100 (N=3)	792000.00	±	263279.32	↑	0.007

Keterangan:

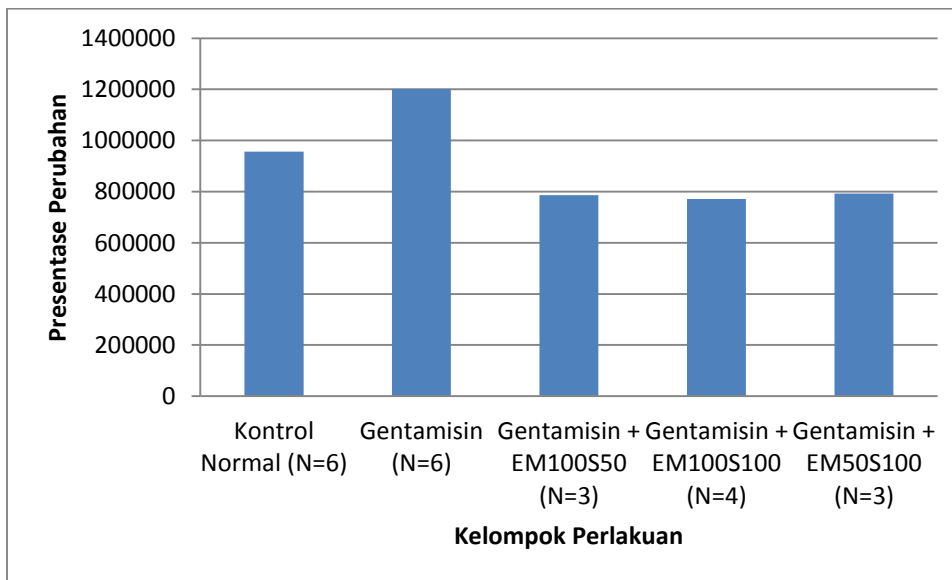
Kontrol Normal (N=6) = pemberian CMC Na 0.1%

Gentamisin (N=6) = pemberian gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari

Gentamisin + EM100S50 (N=3) = pemberian kombinasi serbuk ekstrak meniran dan seledri (100:50 mg/kg BB) selama 14 hari+ gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari

Gentamisin + EM100S100 (N=4) = pemberian kombinasi serbuk ekstrak meniran dan seledri (100:100 mg/kg BB) selama 14 hari + gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari

Gentamisin + EM50S100 (N=3) = pemberian kombinasi serbuk ekstrak meniran dan seledri (50:100 mg/kg BB) selama 14 hari + gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari



Gambar 10. Kurva hubungan persen perubahan Trombosit pada kelompok perlakuan setelah pemberian kombinasi ekstrak meniran dan seledri selama 21 hari

Tabel XI. Persen perubahan Limfosit pada kelompok perlakuan setelah pemberian kombinasi ekstrak meniran dan seledri selama 14 hari

Kelompok	Persen Perubahan Kadar Limfosit			
	(x)	±	SD	p-value
Kontrol Normal (N=6)	81.83	±	4.92	↑ 0.13
Gentamisin (N=6)	72.83	±	10.82	
Gentamisin + EM100S50 (N=3)	49.00	±	8.19	↓ 0.003
Gentamisin + EM100S100 (N=4)	55.00	±	9.63	↓ 0.01
Gentamisin + EM50S100 (N=3)	56.67	±	16.65	↓ 0.03

Keterangan:

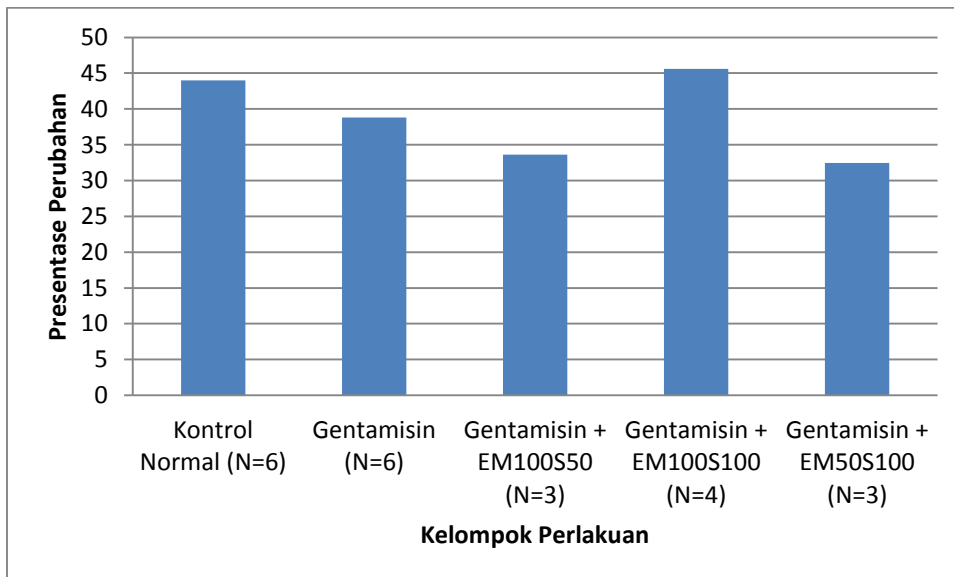
Kontrol Normal (N=6) = pemberian CMC Na 0.1%

Gentamisin (N=6) = pemberian gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari

Gentamisin + EM100S50 (N=3) = pemberian kombinasi serbuk ekstrak meniran dan seledri (100:50 mg/kg BB) selama 14 hari+ gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari

Gentamisin + EM100S100 (N=4) = pemberian kombinasi serbuk ekstrak meniran dan seledri (100:100 mg/kg BB) selama 14 hari + gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari

Gentamisin + EM50S100 (N=3) = pemberian kombinasi serbuk ekstrak meniran dan seledri (50:100 mg/kg BB) selama 14 hari + gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari



Gambar 11. Kurva hubungan persen perubahan limfosit pada kelompok perlakuan setelah pemberian kombinasi ekstrak meniran dan seledri selama 21 hari

Tabel XII. Persen perubahan Monosit pada kelompok perlakuan setelah pemberian kombinasi ekstrak meniran dan seledri selama 14 hari

Kelompok	Persen Perubahan Kadar Monosit			
	(x)	±	SD	p-value
Kontrol Normal (N=6)	3.67	±	2.66	↑ 0.74
Gentamisin (N=6)	4.00	±	0.89	
Gentamisin + EM100S50 (N=3)	9.33	±	0.58	↓ 0.00
Gentamisin + EM100S100 (N=4)	7.75	±	1.50	↑ 0.03
Gentamisin + EM50S100 (N=3)	7.75	±	1.50	↑ 0.28

Keterangan:

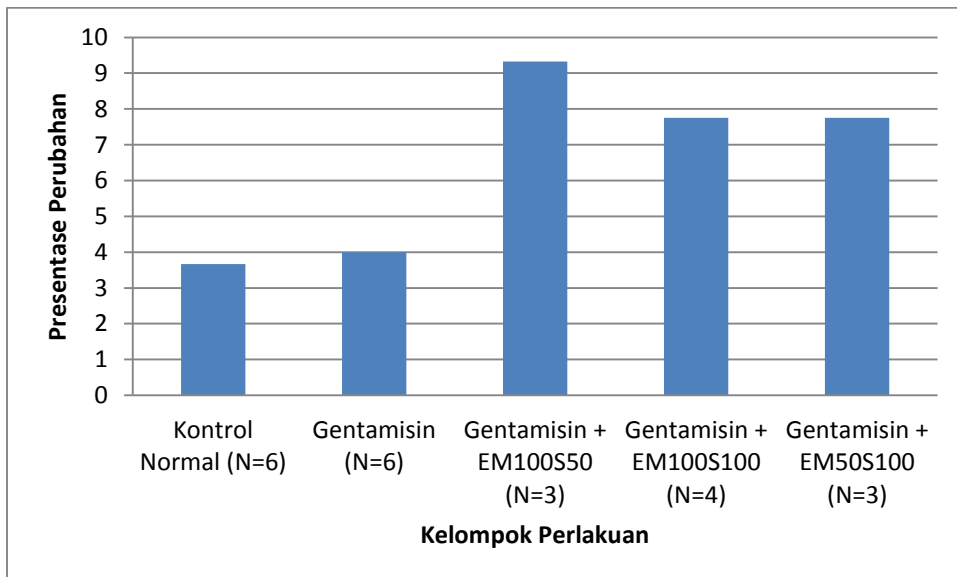
Kontrol Normal (N=6) = pemberian CMC Na 0.1%

Gentamisin (N=6) = pemberian gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari

Gentamisin + EM100S50 (N=3) = pemberian kombinasi serbuk ekstrak meniran dan seledri (100:50 mg/kg BB) selama 14 hari+ gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari

Gentamisin + EM100S100 (N=4) = pemberian kombinasi serbuk ekstrak meniran dan seledri (100:100 mg/kg BB) selama 14 hari + gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari

Gentamisin + EM50S100 (N=3) = pemberian kombinasi serbuk ekstrak meniran dan seledri (50:100 mg/kg BB) selama 14 hari + gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari



Gambar 12. Kurva hubungan persen perubahan monosit pada kelompok perlakuan setelah pemberian kombinasi ekstrak meniran dan seledri selama 21 hari

Tabel XIII. Persen perubahan Neutrofil pada kelompok perlakuan setelah pemberian kombinasi ekstrak meniran dan seledri selama 14 hari

Kelompok	Persen Perubahan Kadar Neutrofil				
	(x)		SD		p-value
Kontrol Normal (N=6)	13.83	±	3.25	↑	0.19
Gentamisin (N=6)	21.33	±	11.11		
Gentamisin + EM100S50 (N=3)	37.33	±	7.77	↓	0.04
Gentamisin + EM100S100 (N=4)	35.25	±	7.72	↓	0.04
Gentamisin + EM50S100 (N=3)	36.67	±	17.01	↓	0.04

Keterangan:

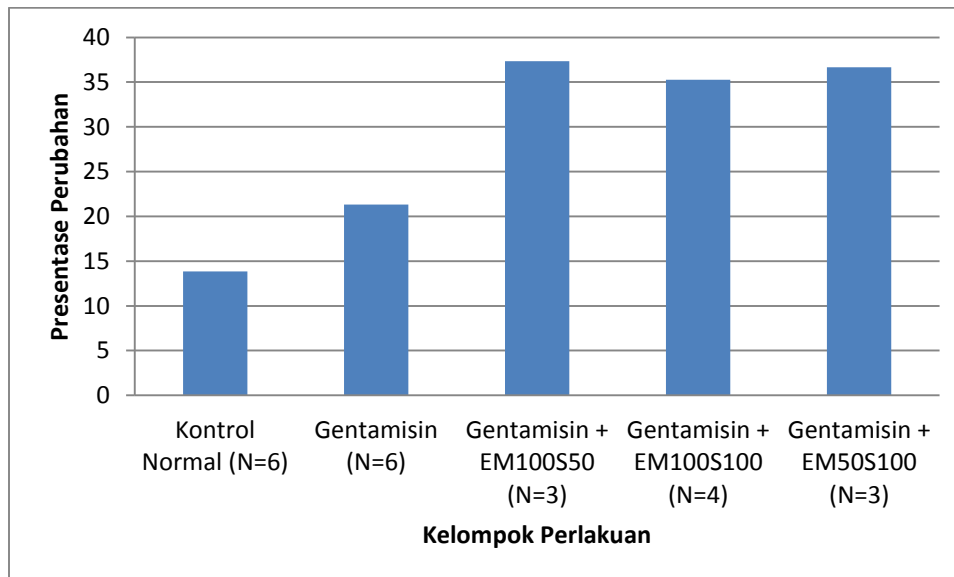
Kontrol Normal (N=6) = pemberian CMC Na 0.1%

Gentamisin (N=6) = pemberian gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari

Gentamisin + EM100S50 (N=3) = pemberian kombinasi serbuk ekstrak meniran dan seledri (100:50 mg/kg BB) selama 14 hari+ gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari

Gentamisin + EM100S100 (N=4) = pemberian kombinasi serbuk ekstrak meniran dan seledri (100:100 mg/kg BB) selama 14 hari + gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari

Gentamisin + EM50S100 (N=3) = pemberian kombinasi serbuk ekstrak meniran dan seledri (50:100 mg/kg BB) selama 14 hari + gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari



Gambar 13. Kurva hubungan persen perubahan neutrofil pada kelompok perlakuan setelah pemberian kombinasi ekstrak meniran dan seledri selama 21 hari

Tabel XIV. Persen perubahan Eosinofil pada kelompok perlakuan setelah pemberian kombinasi ekstrak meniran dan seledri selama 14 hari

Kelompok	Persen Perubahan Kadar Eosinofil			
	(x)	±	SD	p-value
Kontrol Normal (N=6)	0.67	±	0.82	↓ 0.3
Gentamisin (N=6)	1.83	±	1.72	
Gentamisin + EM100S50 (N=3)	4.30	±	4.16	↑ 0.08
Gentamisin + EM100S100 (N=4)	2.00	±	1.15	↓ 0.89
Gentamisin + EM50S100 (N=3)	1.30	±	1.15	↓ 0.71

Keterangan:

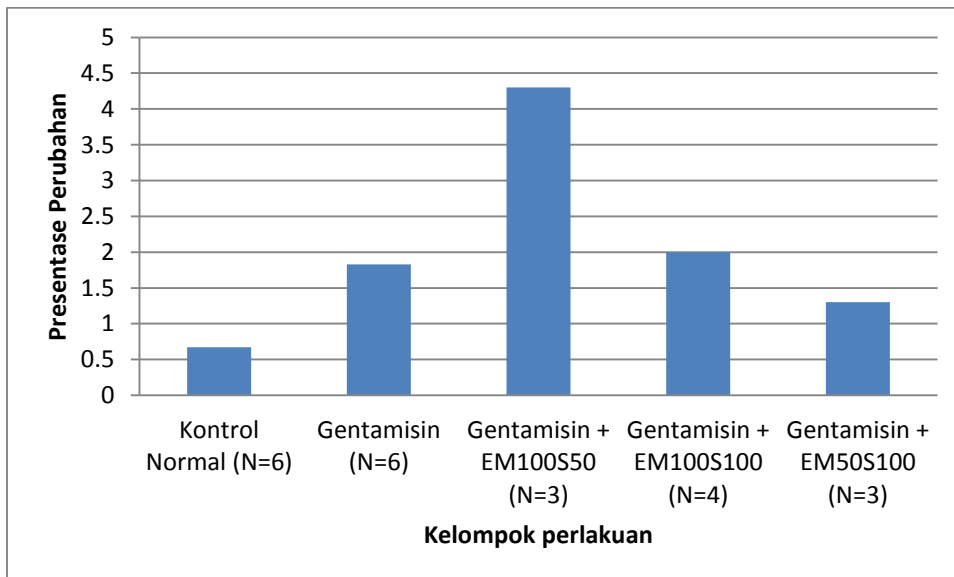
Kontrol Normal (N=6) = pemberian CMC Na 0.1%

Gentamisin (N=6) = pemberian gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari

Gentamisin + EM100S50 (N=3) = pemberian kombinasi serbuk ekstrak meniran dan seledri (100:50 mg/kg BB) selama 14 hari+ gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari

Gentamisin + EM100S100 (N=4) = pemberian kombinasi serbuk ekstrak meniran dan seledri (100:100 mg/kg BB) selama 14 hari + gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari

Gentamisin + EM50S100 (N=3) = pemberian kombinasi serbuk ekstrak meniran dan seledri (50:100 mg/kg BB) selama 14 hari + gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari



Gambar 14. Kurva hubungan persen perubahan eosinofil pada kelompok perlakuan setelah pemberian kombinasi ekstrak meniran dan seledri selama 21 hari

Tabel XV. Persen perubahan Basofil pada kelompok perlakuan setelah pemberian kombinasi ekstrak meniran dan seledri selama 14 hari

Kelompok	Persen Perubahan Kadar Basofil		
	(x)	±	SD
Kontrol Normal (N=6)	0.00	±	0.00
Gentamisin (N=6)	0.00	±	0.00
Gentamisin + EM100S50 (N=3)	0.00	±	0.00
Gentamisin + EM100S100 (N=4)	0.00	±	0.00
Gentamisin + EM50S100 (N=3)	0.00	±	0.00

Keterangan:

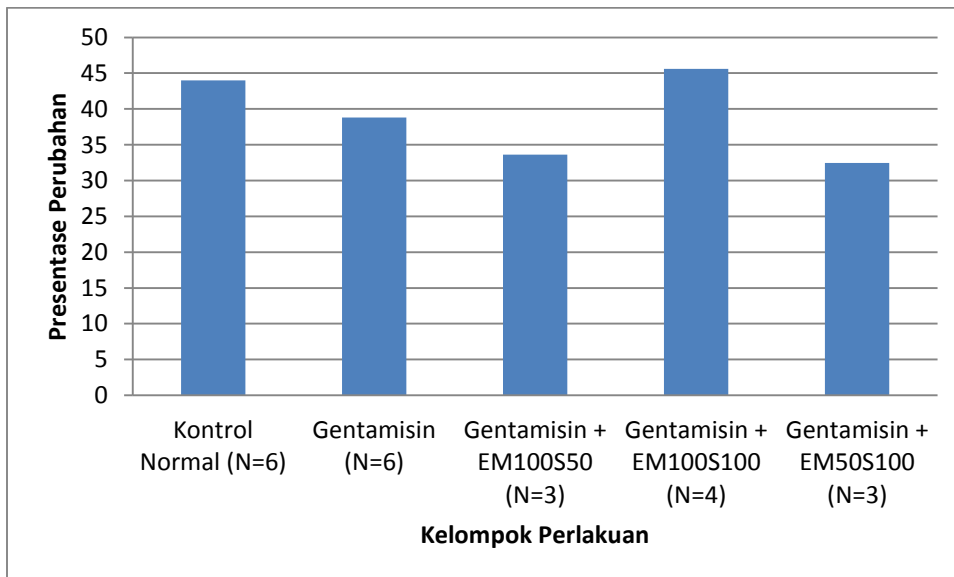
Kontrol Normal (N=6) = pemberian CMC Na 0.1%

Gentamisin (N=6) = pemberian gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari

Gentamisin + EM100S50 (N=3) = pemberian kombinasi serbuk ekstrak meniran dan seledri (100:50 mg/kg BB) selama 14 hari+ gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari

Gentamisin + EM100S100 (N=4) = pemberian kombinasi serbuk ekstrak meniran dan seledri (100:100 mg/kg BB) selama 14 hari + gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari

Gentamisin + EM50S100 (N=3) = pemberian kombinasi serbuk ekstrak meniran dan seledri (50:100 mg/kg BB) selama 14 hari + gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari



Gambar 15. Kurva hubungan persen perubahan basofil pada kelompok perlakuan setelah pemberian kombinasi ekstrak meniran dan seledri selama 21 hari

Tabel XVI. Persen perubahan SGOT pada kelompok perlakuan setelah pemberian kombinasi ekstrak meniran dan seledri selama 14 hari

Kelompok	Persen Perubahan Kadar SGOT			
	(x)	±	SD	p-value
Kontrol Normal (N=6)	175.12	±	41.69	↓ 0.30
Gentamisin (N=6)	211.18	±	87.29	
Gentamisin + EM100S50 (N=3)	185.03	±	40.78	↓ 0.54
Gentamisin + EM100S100 (N=4)	159.55	±	52.12	↓ 0.19
Gentamisin + EM50S100 (N=3)	183.47	±	9.81	↓ 0.51

Keterangan:

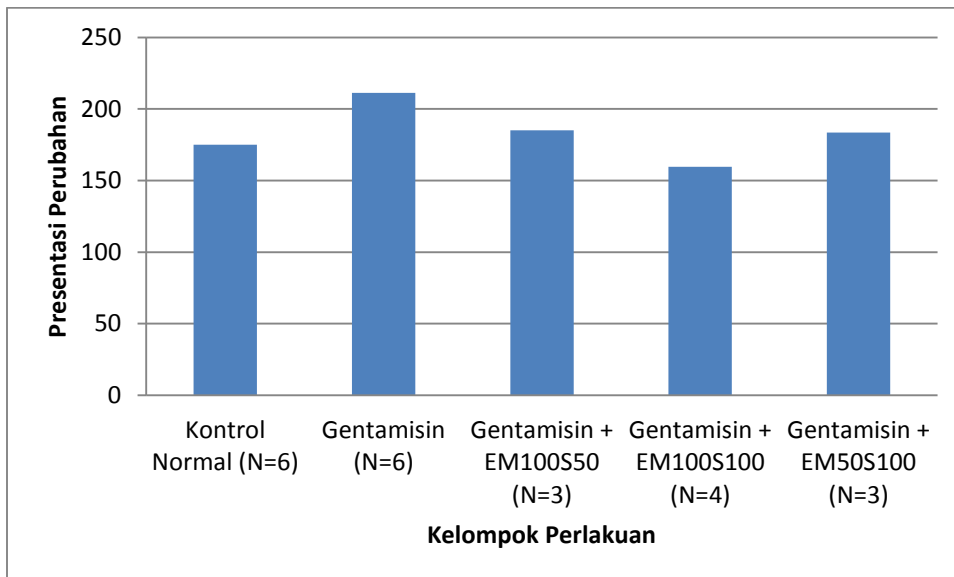
Kontrol Normal (N=6) = pemberian CMC Na 0.1%

Gentamisin (N=6) = pemberian gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari

Gentamisin + EM100S50 (N=3) = pemberian kombinasi serbuk ekstrak meniran dan seledri (100:50 mg/kg BB) selama 14 hari+ gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari

Gentamisin + EM100S100 (N=4) = pemberian kombinasi serbuk ekstrak meniran dan seledri (100:100 mg/kg BB) selama 14 hari + gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari

Gentamisin + EM50S100 (N=3) = pemberian kombinasi serbuk ekstrak meniran dan seledri (50:100 mg/kg BB) selama 14 hari + gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari



Gambar 15. Kurva hubungan persen perubahan SGOT pada kelompok perlakuan setelah pemberian kombinasi ekstrak meniran dan seledri selama 21 hari

Tabel XVI. Persen perubahan SGPT pada kelompok perlakuan setelah pemberian kombinasi ekstrak meniran dan seledri selama 14 hari

Kelompok	Persen Perubahan Kadar SGPT				
	(x)		SD		p-value
Kontrol Normal (N=6)	99.92	±	27.21	↓	0.30
Gentamisin (N=6)	90.95	±	51.86		
Gentamisin + EM100S50 (N=3)	79.53	±	12.63	↓	0.54
Gentamisin + EM100S100 (N=4)	65.25	±	18.42	↓	0.19
Gentamisin + EM50S100 (N=3)	72.30	±	5.75	↓	0.51

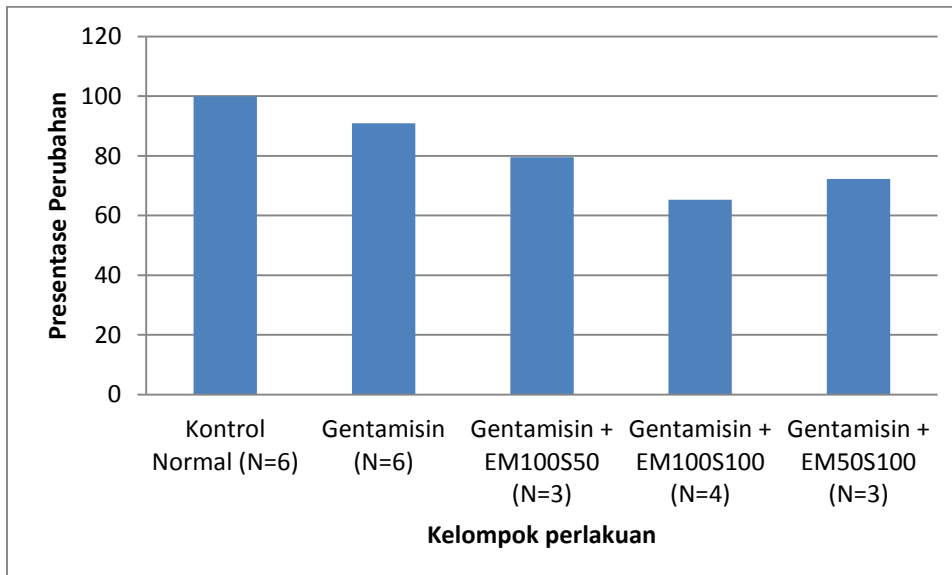
Kontrol Normal (N=6) = pemberian CMC Na 0.1%

Gentamisin (N=6) = pemberian gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari

Gentamisin + EM100S50 (N=3) = pemberian kombinasi serbuk ekstrak meniran dan seledri (100:50 mg/kg BB) selama 14 hari+ gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari

Gentamisin + EM100S100 (N=4) = pemberian kombinasi serbuk ekstrak meniran dan seledri (100:100 mg/kg BB) selama 14 hari + gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari

Gentamisin + EM50S100 (N=3) = pemberian kombinasi serbuk ekstrak meniran dan seledri (50:100 mg/kg BB) selama 14 hari + gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari



Tabel 16. Persen perubahan SGPT pada kelompok perlakuan setelah pemberian kombinasi ekstrak meniran dan seledri selama 14 hari

Tabel XVII. Persen perubahan Kolesterol pada kelompok perlakuan setelah pemberian kombinasi ekstrak meniran dan seledri selama 14 hari

Kelompok	Persen Perubahan Kadar Kolesterol				
	(x)		SD		p-value
Kontrol Normal (N=6)	68.00	±	14.35	↑	0.01
Gentamisin (N=6)	91.00	±	10.02		
Gentamisin + EM100S50 (N=3)	97.00	±	18.52	↑	0.54
Gentamisin + EM100S100 (N=4)	84.25	±	9.84	↓	0.45
Gentamisin + EM50S100 (N=3)	93.33	±	16.65	↑	0.81

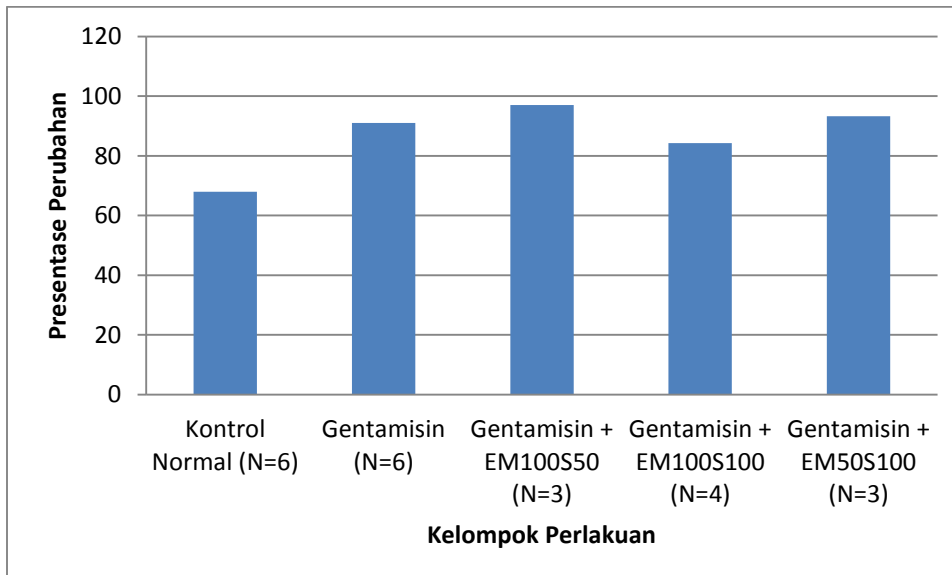
Kontrol Normal (N=6) = pemberian CMC Na 0.1%

Gentamisin (N=6) = pemberian gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari

Gentamisin + EM100S50 (N=3) = pemberian kombinasi serbuk ekstrak meniran dan seledri (100:50 mg/kg BB) selama 14 hari+ gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari

Gentamisin + EM100S100 (N=4) = pemberian kombinasi serbuk ekstrak meniran dan seledri (100:100 mg/kg BB) selama 14 hari + gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari

Gentamisin + EM50S100 (N=3) = pemberian kombinasi serbuk ekstrak meniran dan seledri (50:100 mg/kg BB) selama 14 hari + gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari



Tabel 17. Persen perubahan Kolesterol pada kelompok perlakuan setelah pemberian kombinasi ekstrak meniran dan seledri selama 14 hari

Tabel XVIII. Persen perubahan Trigliserida pada kelompok perlakuan setelah pemberian kombinasi ekstrak meniran dan seledri selama 14 hari

Kelompok	Persen Perubahan Kadar Trigliserida				
	(x)		SD		p-value
Kontrol Normal (N=6)	111.83	±	27.60	↑	0.00
Gentamisin (N=6)	55.17	±	9.72		
Gentamisin + EM100S50 (N=3)	71.67	±	28.75	↑	0.27
Gentamisin + EM100S100 (N=4)	52.25	±	7.63	↓	0.83
Gentamisin + EM50S100 (N=3)	97.33	±	22.28	↑	0.01

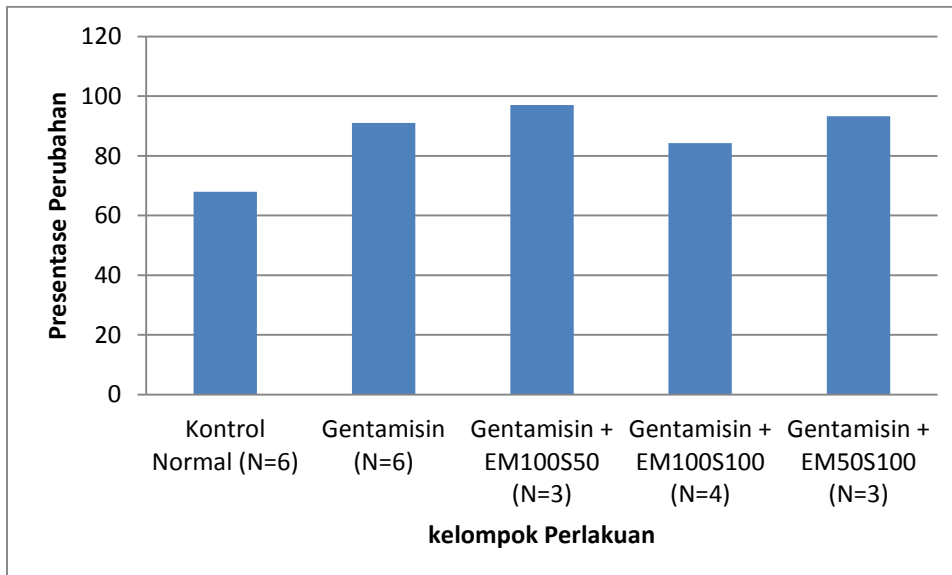
Kontrol Normal (N=6) = pemberian CMC Na 0.1%

Gentamisin (N=6) = pemberian gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari

Gentamisin + EM100S50 (N=3) = pemberian kombinasi serbuk ekstrak meniran dan seledri (100:50 mg/kg BB) selama 14 hari+ gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari

Gentamisin + EM100S100 (N=4) = pemberian kombinasi serbuk ekstrak meniran dan seledri (100:100 mg/kg BB) selama 14 hari + gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari

Gentamisin + EM50S100 (N=3) = pemberian kombinasi serbuk ekstrak meniran dan seledri (50:100 mg/kg BB) selama 14 hari + gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari



Gambar 18. Kurva hubungan persen perubahan Trigliserida pada kelompok perlakuan setelah pemberian kombinasi ekstrak meniran dan seledri selama 21 hari

Tabel XIX. Persen perubahan HDL pada kelompok perlakuan setelah pemberian kombinasi ekstrak meniran dan seledri selama 14 hari

Kelompok	Persen Perubahan Kadar HDL				
	(x)		SD		p-value
Kontrol Normal (N=6)	27.17	±	5.34	↑	0.07
Gentamisin (N=6)	32.33	±	2.66		
Gentamisin + EM100S50 (N=3)	36.33	±	4.93	↑	0.24
Gentamisin + EM100S100 (N=4)	31.25	±	2.98	↑	0.72
Gentamisin + EM50S100 (N=3)	34.67	±	7.51	↑	0.49

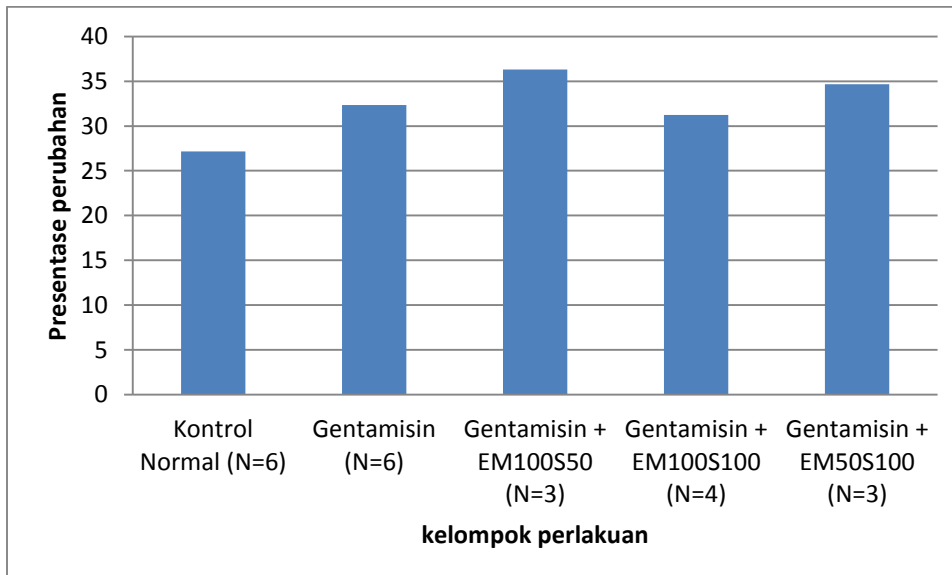
Kontrol Normal (N=6) = pemberian CMC Na 0.1%

Gentamisin (N=6) = pemberian gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari

Gentamisin + EM100S50 (N=3) = pemberian kombinasi serbuk ekstrak meniran dan seledri (100:50 mg/kg BB) selama 14 hari+ gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari

Gentamisin + EM100S100 (N=4) = pemberian kombinasi serbuk ekstrak meniran dan seledri (100:100 mg/kg BB) selama 14 hari + gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari

Gentamisin + EM50S100 (N=3) = pemberian kombinasi serbuk ekstrak meniran dan seledri (50:100 mg/kg BB) selama 14 hari + gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari



Gambar 19. Kurva hubungan persen perubahan HDL pada kelompok perlakuan setelah pemberian kombinasi ekstrak meniran dan seledri selama 21 hari

Tabel XX. Persen perubahan LDL pada kelompok perlakuan setelah pemberian kombinasi ekstrak meniran dan seledri selama 14 hari

Kelompok	Persen Perubahan Kadar LDL				
	(x)		SD		p-value
Kontrol Normal (N=6)	8.00	±	2.10	↓	0.01
Gentamisin (N=6)	12.33	±	3.33		
Gentamisin + EM100S50 (N=3)	10.33	±	2.89	↓	0.27
Gentamisin + EM100S100 (N=4)	10.25	±	1.50	↓	0.21
Gentamisin + EM50S100 (N=3)	11.67	±	1.53	↓	0.71

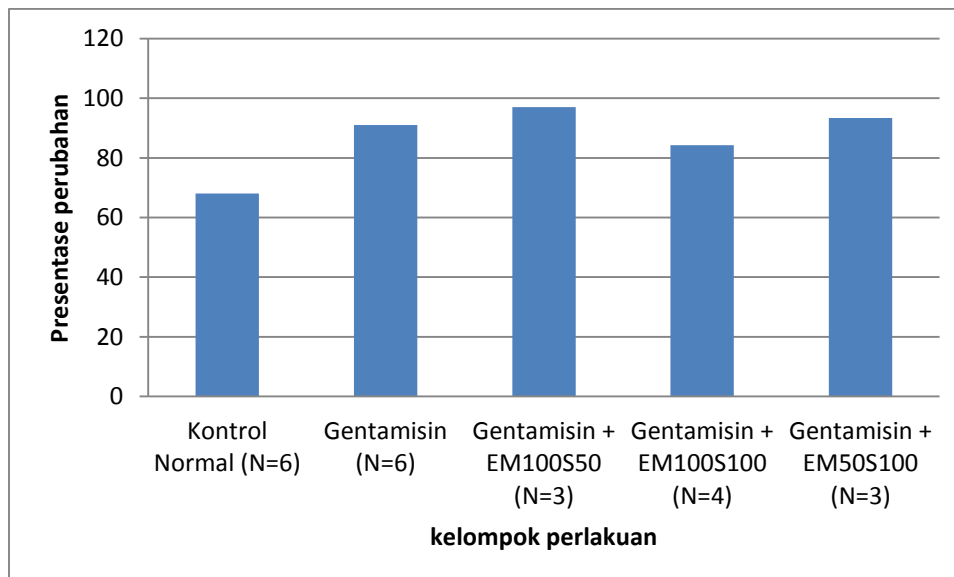
Kontrol Normal (N=6) = pemberian CMC Na 0.1%

Gentamisin (N=6) = pemberian gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari

Gentamisin + EM100S50 (N=3) = pemberian kombinasi serbuk ekstrak meniran dan seledri (100:50 mg/kg BB) selama 14 hari+ gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari

Gentamisin + EM100S100 (N=4) = pemberian kombinasi serbuk ekstrak meniran dan seledri (100:100 mg/kg BB) selama 14 hari + gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari

Gentamisin + EM50S100 (N=3) = pemberian kombinasi serbuk ekstrak meniran dan seledri (50:100 mg/kg BB) selama 14 hari + gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari



Gambar 20. Kurva hubungan persen perubahan LDL pada kelompok perlakuan setelah pemberian kombinasi ekstrak meniran dan seledri selama 21 hari

Tabel XXI. Persen perubahan Rasio LDL/HDL pada kelompok perlakuan setelah pemberian kombinasi ekstrak meniran dan seledri selama 14 hari

Kelompok	Persen Perubahan Kadar Rasio LDL/HDL				
	(x)		SD		p-value
Kontrol Normal (N=6)	0.28	±	0.04	↓	0.02
Gentamisin (N=6)	0.40	±	0.11		
Gentamisin + EM100S50 (N=3)	0.30	±	0.10	↓	0.09
Gentamisin + EM100S100 (N=4)	0.33	±	0.05	↓	0.15
Gentamisin + EM50S100 (N=3)	0.33	±	0.06	↓	0.24

Keterangan:

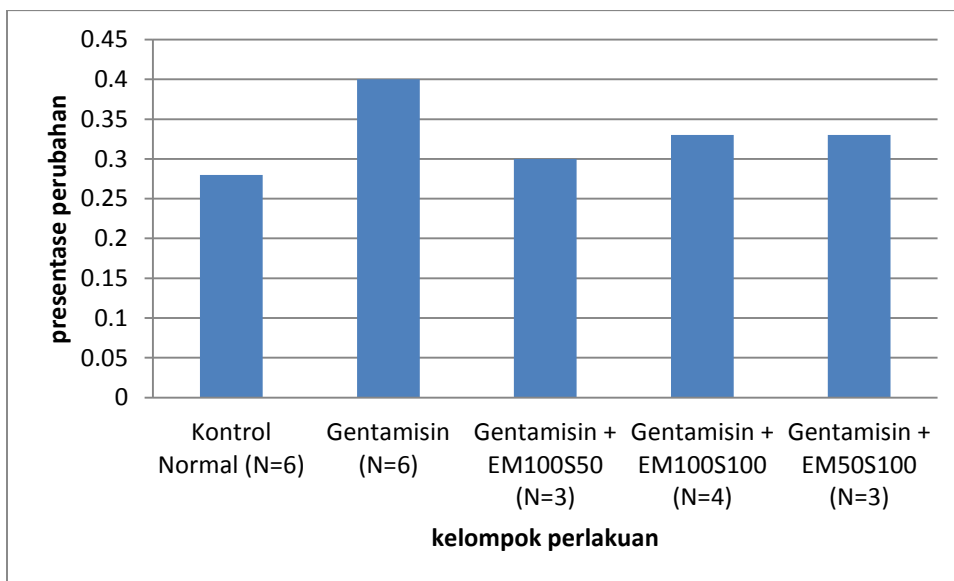
Kontrol Normal (N=6) = pemberian CMC Na 0.1%

Gentamisin (N=6) = pemberian gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari

Gentamisin + EM100S50 (N=3) = pemberian kombinasi serbuk ekstrak meniran dan seledri (100:50 mg/kg BB) selama 14 hari+ gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari

Gentamisin + EM100S100 (N=4) = pemberian kombinasi serbuk ekstrak meniran dan seledri (100:100 mg/kg BB) selama 14 hari + gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari

Gentamisin + EM50S100 (N=3) = pemberian kombinasi serbuk ekstrak meniran dan seledri (50:100 mg/kg BB) selama 14 hari + gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari



Gambar 21. Kurva hubungan persen perubahan Rasio LDL/HDL pada kelompok perlakuan setelah pemberian kombinasi ekstrak meniran dan seledri selama 21 hari

Tabel XXII. Persen perubahan BUN pada kelompok perlakuan setelah pemberian kombinasi ekstrak meniran dan seledri selama 14 hari

Kelompok	Persen Perubahan Kadar BUN				
	(x)		SD		p-value
Kontrol Normal (N=6)	20.17	±	1.83	↓	0.29
Gentamisin (N=6)	28.72	±	8.64		
Gentamisin + EM100S50 (N=3)	22.60	±	2.48	↓	0.53
Gentamisin + EM100S100 (N=4)	43.28	±	28.62	↑	0.11
Gentamisin + EM50S100 (N=3)	20.60	±	10.93	↑	0.41

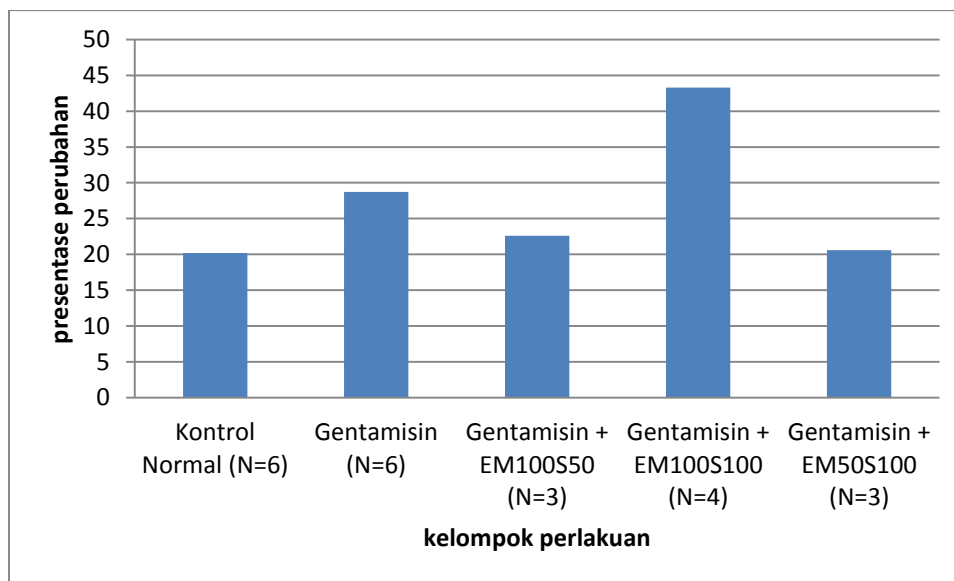
Kontrol Normal (N=6) = pemberian CMC Na 0.1%

Gentamisin (N=6) = pemberian gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari

Gentamisin + EM100S50 (N=3) = pemberian kombinasi serbuk ekstrak meniran dan seledri (100:50 mg/kg BB) selama 14 hari+ gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari

Gentamisin + EM100S100 (N=4) = pemberian kombinasi serbuk ekstrak meniran dan seledri (100:100 mg/kg BB) selama 14 hari + gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari

Gentamisin + EM50S100 (N=3) = pemberian kombinasi serbuk ekstrak meniran dan seledri (50:100 mg/kg BB) selama 14 hari + gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari



Gambar 22. Kurva hubungan persen perubahan BUN pada kelompok perlakuan setelah pemberian kombinasi ekstrak meniran dan seledri selama 21 hari

Tabel XXIII. Persen perubahan creatinin pada kelompok perlakuan setelah pemberian kombinasi ekstrak meniran dan seledri selama 14 hari

Kelompok	Persen Perubahan Kadar Creatinin				
	(x)		SD		p-value
Kontrol Normal (N=6)	0.46	±	0.03	↓	0.40
Gentamisin (N=6)	0.62	±	0.18		
Gentamisin + EM100S50 (N=3)	0.64	±	0.16	↓	.942
Gentamisin + EM100S100 (N=4)	1.17	±	0.70	↑	0.02
Gentamisin + EM50S100 (N=3)	0.62	±	0.16	↓	1.00

Keterangan:

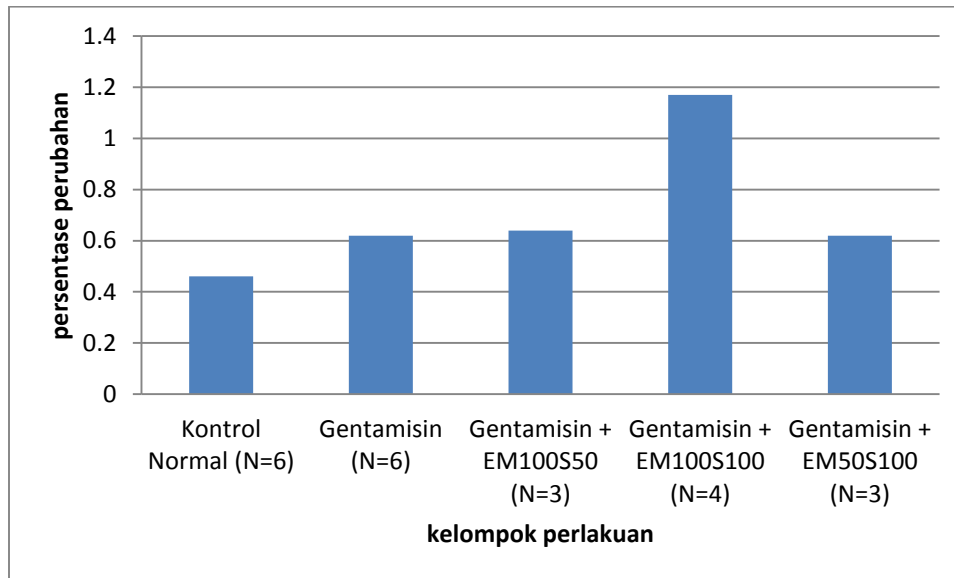
Kontrol Normal (N=6) = pemberian CMC Na 0.1%

Gentamisin (N=6) = pemberian gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari

Gentamisin + EM100S50 (N=3) = pemberian kombinasi serbuk ekstrak meniran dan seledri (100:50 mg/kg BB) selama 14 hari+ gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari

Gentamisin + EM100S100 (N=4) = pemberian kombinasi serbuk ekstrak meniran dan seledri (100:100 mg/kg BB) selama 14 hari + gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari

Gentamisin + EM50S100 (N=3) = pemberian kombinasi serbuk ekstrak meniran dan seledri (50:100 mg/kg BB) selama 14 hari + gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari



Gambar 23. Kurva hubungan persen perubahan creatinin pada kelompok perlakuan setelah pemberian kombinasi ekstrak meniran dan seledri selama 21 hari

Tabel XXIV. Persen perubahan asam urat pada kelompok perlakuan setelah pemberian kombinasi ekstrak meniran dan seledri selama 14 hari

Kelompok	Persen Perubahan Kadar Asam Urat				
	(x)		SD		p-value
Kontrol Normal (N=6)	1.82	±	0.52	↓	.064
Gentamisin (N=6)	2.97	±	1.72		.060
Gentamisin + EM100S50 (N=3)	1.53	±	0.59	↓	.022
Gentamisin + EM100S100 (N=4)	1.33	±	0.33	↓	.026
Gentamisin + EM50S100 (N=3)	1.23	±	0.15	↓	0.01

Keterangan:

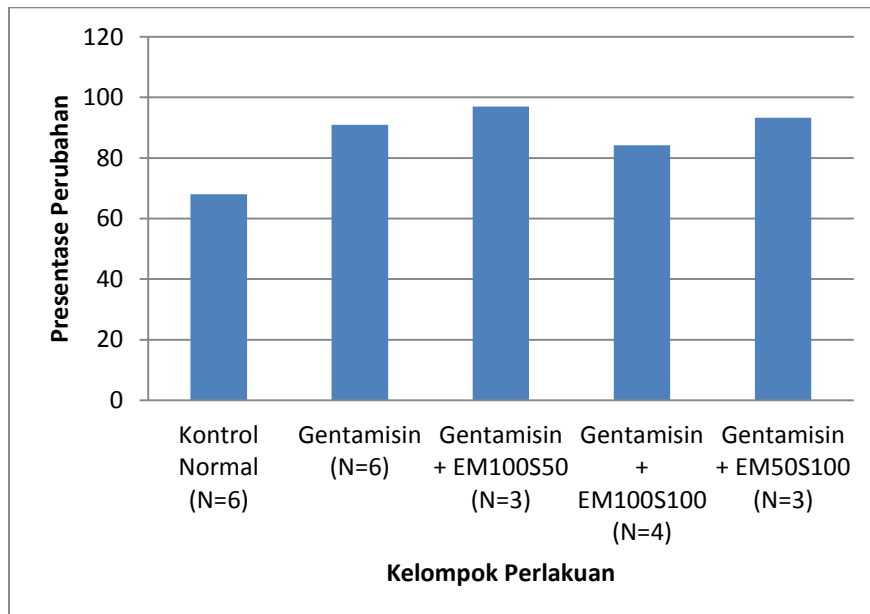
Kontrol Normal (N=6) = pemberian CMC Na 0.1%

Gentamisin (N=6) = pemberian gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari

Gentamisin + EM100S50 (N=3) = pemberian kombinasi serbuk ekstrak meniran dan seledri (100:50 mg/kg BB) selama 14 hari+ gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari

Gentamisin + EM100S100 (N=4) = pemberian kombinasi serbuk ekstrak meniran dan seledri (100:100 mg/kg BB) selama 14 hari + gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari

Gentamisin + EM50S100 (N=3) = pemberian kombinasi serbuk ekstrak meniran dan seledri (50:100 mg/kg BB) selama 14 hari + gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari



Gambar 24. Kurva hubungan persen perubahan asam urat pada kelompok perlakuan setelah pemberian kombinasi ekstrak meniran dan seledri selama 21 hari

i. DAFTAR PUSTAKA

- Annemans, L., Spaepen, E., Gaskin, M., Bonnemaire, M., Malier, V., Gilbert, T., Nuki, G., 2008, Gout in the UK and Germany: Prevalence Comorbidity and Management in General Practise 2000-2005, *British Medical Journal*.
- Bagalkotkar G, Sagineedu SR, Saad MS, Stanslas J., 2006, Phytochemicals from *Phyllanthus niruri* Linn and their pharmacological properties: a review., *J Pharm Pharmacol*. Dec;58(12):1559-70.
- Bieber JD, Terkeltaub RA. , 2004, Gout: On the brink of novel therapeutic options for an ancient disease. *Arthritis Rheum*. 50:2400–2414.
- Bull PW, Scott JT., 1989, Intermittent control of hyperuricemia in the treatment of gout. *J Rheumatol*. 16:1246–8.
- Hande KR, Noone RM, Stone WJ., 1984, Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention inpatients with renal insufficiency. *Am J Med*. 76:47–56.
- Hawkins, D. W., & Rahn, D.W., 2005, *Gout and hyperuricemia: pharmacotherapy a pathophysiological approach*. Mc Graw-Hill.
- Janet A Toose, 2006, A new Method for estimating the usual Intake of Episodically-Consumed foods wit Application to Their Distribution, *J Am Diet Assoc*. October 2006
- Kassuya CA, Leite DF, de Melo LV, Rehder VL, Calixto JB., 2005, Anti-inflammatory properties of extracts, fractions and lignans isolated from *Phyllanthus amarus*., *Planta Med*. 71(8):721-6.
- Kimberley A.L., 2008, Current Methods for Predicting Human Food Effect, *The AAPS Journal*, Vol. 10 no.2, June 2008

- Mencherini T, Cau A, Bianco G, Della Loggia R, Aquino RP, Autore G., 2007,
An extract of *Apium graveolens* var. dulce leaves: structure of the major constituent, apiin, and its anti-inflammatory properties. *J Pharm Pharmacol.* 59(6):891-7.
- Merav C. et al,2012, Artificial NN Based Controller for Glucose Monitoring during Clamp test, Plos One,August 2012,Issue 8,e44587
- Muralidharan S.,2012, Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Model of Newly Developed Dexibuprofen Sustained Release Formulations, ISRN Pharmaceutics,Vol.2012
- Murugaiyah V, Chan KL, 2009, Mechanisms of antihyperuricemic effect of *Phyllanthus niruri* and its lignan constituents, *J Ethnopharmacol.*, Jul 15;124(2):233-9.
- Murugaiyah V, Chan KL., 2006, Antihyperuricemic lignans from the leaves of *Phyllanthus niruri.*, *Planta Med.*, 72(14):1262-7.
- Popović M, Kaurinović B, Trivić S, Mimica-Dukić N, Bursać M., 2006, Effect of celery (*Apium graveolens*) extracts on some biochemical parameters of oxidative stress in mice treated with carbon tetrachloride. *Phytother Res.* Jul;20(7):531-7.
- Roubenoff R, Klag MJ, Mead LA,. Incidence and risk factors for gout in white men. *JAMA.*1991;266:3004–3007.
- Schlesinger N., 2004, Management of acute and chronic gouty arthritis: Present state-of-the-art. *Drugs.* 2004;64:2399–2416.
- Scott M.Pappada et al,2008, Development of NN for Prediction of Glucose Concentration in Type 1 Diabetes Patient, Journal of Diabetes Science and Tech.,Vol 2,Issue 5, September 2008
- Shaefer, M.S., & Pierre, A.M., 1992, *Clinical pharmacy an therapeutics.* (5th edition). Maryland: William & Wilkins. 507-518
- Stavric B, Clayman S, Gadd REA, Hébert D, 1975, Some *in vivo* effects in the rat induced by chlorprothixene and potassium oxonate. *Pharm Res Comm* 7:117–124
- Tjay, Tan Hoan & Kirana Rahardja, 2007, *Obat-obat Penting*, Jakarta: PT Elex Media Komputindo Kelompok Kompas-Gramedia
- Wortmann RL., 2002, Gout and hyperuricemia. *Curr Opin Rheumatol*, 14:281–286.

LAMPIRAN

Lampiran Target Keluaran

1. Draft Artikel ilmiah
2. Draft Buku ajar Dasar-dasar Matematika dalam Farmakokinetika

1. Draft Artikel Ilmiah

KOMBINASI SERBUK EKSTRAK MENIRAN-SELEDRI SEBAGAI NEFROPROTEKTOR PADA TIKUS YANG TERINDUKSI GENTAMISIN

Sugiyarto, Endang Darmawan

PENDAHULUAN

Saat ini prevalensi berbagai jenis penyakit seperti kardiovaskuler, kanker, diabetes, penuaan dini, hipertensi, aterosklerosis dan neuro degeneratif meningkat seiring dengan peningkatan stress oksidatif. Stres oksidatif ditandai dengan peningkatan ROS (*reactive oxygen species*) dan RNS (*reactive nitrogen species*). Dalam model gangguan ginjal pada hewan jumlah ROS dan RNS akan meningkat. Peningkatan ROS dan atau RNS ini dapat memediasi terbentuknya oksidan lain yang dapat memicu kematian sel melalui mekanisme nekrosis atau apoptosis (Jan, 2016) (Ratliff, 2016).

Gentamisin adalah antibiotik spektrum luas golongan aminoglikosida yang digunakan dalam terapi infeksi gram negatif yang disebabkan oleh *Serratia*, *Proteus* dan *Pseudomonas* (Rodrigues, 2014) (Srinivasan, 2015). Namun, penggunaannya dibatasi oleh besarnya resiko nefrotoksitas, yang mempengaruhi 10% sampai 30% dari pasien, terutama setelah penggunaan jangka panjang. Efek nefrotoksik yang dihasilkan terjadinya penurunan kecepatan filtrasi glomerulus, penurunan kapasitas konsentrasi urin dan proteinuria.

Seledri (*Apium graveolens*) merupakan tanaman famili *Apeaceae* yang telah banyak digunakan sebagai makanan. Banyak penelitian yang telah mempelajari beberapa efek farmakologi dari ekstrak seledri yaitu antioksidan, hepatoprotektif dan antiinflamasi (Ukketsiri, 2016). Ekstrak seledri mengandung senyawa metabolit sekunder seperti *limonene*, flavonoid yaitu apigenin an kuersetin (Labib, 2015). Yusni (2014) menyatakan Aprilia telah membuktikan bahwa kuersetin bekerja sebagai antioksidan yang berguna mengatasi radikal bebas. Tanaman meniran (*Phyllanthus niruri L.*) juga memiliki kandungan flavonoid, filantin, hipofilantin, damar dan tanin yang dipercaya berkhasiat sebagai diuretik, antioksidan, antiinflamasi, antidiabetes, antipiretik dan penambah nafsu makan. Dalam herbal meniran terdapat kandungan flavonoid yang berperan sebagai antioksidan (Nugrahani, 2013). Namun belum ada penelitian yang fokus pada efek sinergis ekstrak meniran dan seledri sebagai antioksidan pada ginjal (nefroprotektif). Studi ini bermaksud untuk mengetahui bagaimana efek sinergis kombinasi ekstrak meniran dan seledri sebagai nefroprotektor.

MATERI DAN METODE

Bahan Kimia

Gentamisin injeksi yang digunakan adalah Gentamisin generik yang diproduksi oleh PT. Indofarma, Bekasi, Indonesia dengan nomor Batch BF4K081.

Hewan Percobaan

Penelitian ini disetujui oleh Komite Etik Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta Indonesia dengan nomor 011605104. Penelitian ini menggunakan rancangan *post-treatment*, menggunakan tikus *Sparague Dawley*

jantan dengan berat badan 210-350 gram yang diperoleh dari Balai Besar Pengawasan Obat dan Makanan Republik Indonesia, Jakarta, Indonesia. Tikus dikondisikan selama satu bulan sebelum perlakuan di Laboratorium Biofarmasetika Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta, Indonesia. Tikus diberi makan pelet BR-2 dan diberi minum air mineral 10 ml setiap 24 jam sejak pengondisian hingga penelitian berakhir.

Bahan

Serbuk ekstrak meniran dan seledri terstandar yang digunakan dalam penelitian ini diproduksi oleh PT Borobudur, Semarang, Jawa Tengah, Indonesia dengan nomor Batch ... (tuliskan COA)

UJI DISOLUSI SEDIAAN

Induksi Gentamisin Nefrotoksik

Tiga puluh ekor tikus *Sparague Dawley* sehat jantan ditimbang dan dikelompokkan secara random dalam lima kelompok (n=6). Kelompok 1 merupakan kelompok kontrol normal yang diberi 0.1% CMC Na (*Natrium carboxymethyl cellulose*) secara oral selama 14 hari. Kelompok 2 merupakan kelompok kontrol negatif yang diberi gentamisin dengan dosis 80 mg/200g BB secara intraperitoneal selama 6 hari pada akhir penelitian. Kelompok 3 merupakan kelompok perlakuan yang diberikan kombinasi serbuk ekstrak meniran-seledri perbandingan 100 : 50 mg/kg BB secara oral selama 14 hari dan diinduksi dengan gentamisin selama 6 hari terakhir. Kelompok 4 merupakan kelompok yang diberikan kombinasi serbuk ekstrak meniran-seledri perbandingan 100 : 100 mg/kg BB secara oral selama 14 hari dan diinduksi dengan gentamisin selama 6 hari terakhir. Kelompok 5 merupakan kelompok yang diberikan kombinasi serbuk ekstrak meniran-seledri perbandingan 50 : 100 mg/kg BB tikus secara oral selama 14 hari dan diinduksi dengan gentamisin selama 6 hari terakhir.

EVALUASI DARI POTENSI NEFROPROTEKTIF

Analisis Biokimia

Pada hari ke-21 penelitian, darah tikus disampling untuk dianalisis. Pengambilan sampel dilakukan pada pagi hari pukul 08.00 di Laboratorium Biofarmasetika Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta, Indonesia. Sampel darah dianalisis secara biokimia menggunakan *automatic analyzer* dengan merk Architect C8000 nomor seri C801930 dari abbott untuk memperoleh profil biokimia darah untuk melihat fungsi ginjal di dalam darah. Analisis kimia darah meliputi kadar BUN, kreatinin dan asam urat.

Perubahan Berat Badan dan Berat Ginjal

Setiap hari selama penelitian, berat badan tikus ditimbang untuk mengevaluasi perubahan berat badan setiap harinya. Setelah pengambilan sampel darah, ginjal tikus diambil, ditimbang dan hasilnya diekspresikan sebagai berat ginjal basah per 100 gram berat badan tikus untuk menganalisis perubahan berat ginjal selama penelitian (Sodimbaku et al., 2016).

ANALISIS STATISTIK

Hasil penelitian disajikan dalam bentuk rata-rata \pm standar deviasi (n=6). Perbedaan antar kelompok perlakuan selanjutnya dianalisis dengan metode ANOVA ($p = 0.05$), jika terdapat perbedaan bermakna dilanjutkan dengan uji LSD ($p = 0.05$).

HASIL PENELITIAN

Kelompok yang diinduksi oleh gentamisin selama enam hari mengalami peningkatan tidak bermakna terhadap kadar BUN, kreatinin dan asam urat dalam darah dibandingkan dengan kelompok kontrol normal ($p > 0.05$). Dalam table I. diketahui bahwa kelompok yang diberikan serbuk ekstrak kombinasi meniran dan seledri perbandingan 100 : 50 mg/kg dan 50 : 100 mg/kg mengalami penurunan kadar BUN di dalam darah dibandingkan dengan kelompok gentamisin ($p > 0.05$). Kelompok yang dibeikan serbuk ekstrak kombinasi meniran dan seledri 100 : 100 mg/kg mengalami peningkatan tidak bermakna terhadap kadar BUN dibandingkan dengan kelompok gentamisin ($p > 0.05$) [Tabel I], [Gambar 1].

Tabel I. Persen perubahan BUN pada kelompok perlakuan setelah pemberian kombinasi ekstrak meniran dan seledri selama 14 hari

Kelompok	Persen Perubahan Kadar BUN				
	(x)		SD		p-value
Kontrol Normal (N=6)	20.17	\pm	1.83	↓	0.29
Gentamisin (N=6)	28.72	\pm	8.64		
Gentamisin + EM100S50 (N=3)	22.60	\pm	2.48	↓	0.53
Gentamisin + EM100S100 (N=4)	43.28	\pm	28.62	↑	0.11
Gentamisin + EM50S100 (N=3)	20.60	\pm	10.93	↓	0.41

Keterangan :

Kontrol Normal (N=6) = pemberian CMC Na 0.1%

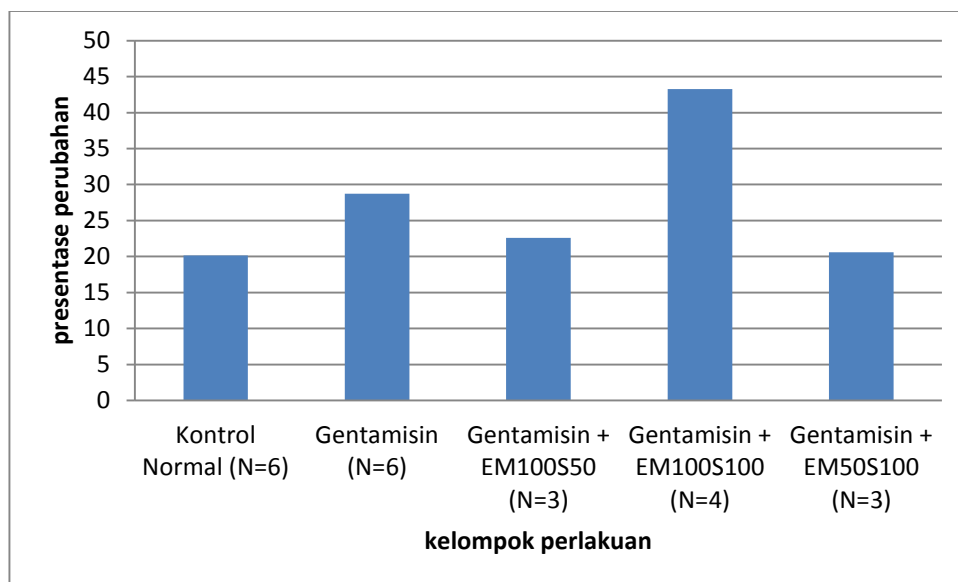
Gentamisin (N=6) = pemberian gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari

Gentamisin + EM100S50 (N=3) = pemberian gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari + kombinasi serbuk ekstrak meniran dan seledri (100:50 mg/kg BB) selama 14 hari

Gentamisin + EM100S100 (N=4) = pemberian gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari + kombinasi serbuk ekstrak meniran dan seledri (100:100 mg/kg BB) selama 14 hari

Gentamisin + EM50S100 (N=3) = pemberian gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari + kombinasi serbuk ekstrak meniran dan seledri (50:100 mg/kg BB) selama 14 hari

↑ berarti naik dibandingkan dengan kelompok gentamisin, ↓ berarti turun dibandingkan dengan kelompok gentamisin, = berarti nilainya sama dengan kelompok gentamisin



Gambar 1. Kurva hubungan persen perubahan BUN pada kelompok perlakuan setelah pemberian kombinasi ekstrak meniran dan seledri selama 14 hari

Pemberian serbuk ekstrak kombinasi meniran dan seledri dengan perbandingan 100 : 100 mg/kg mengalami peningkatan tidak bermakna terhadap kadar kreatinin dalam darah dibandingkan dengan kelompok gentamisin ($p > 0.05$). Pemberian serbuk ekstrak kombinasi meniran dan seledri 100 : 100 mg/kg menyebabkan peningkatan yang bermakna terhadap kadar kreatinin ($p < 0.05$) sedangkan pada perbandingan 50 : 100 mg/kg tidak mengalami perubahan terhadap kadar kreatinin di dalam darah dibandingkan dengan kelompok control ($p > 0.05$) [Tabel II], [Gambar 2].

Tabel II. Persen perubahan creatinin pada kelompok perlakuan setelah pemberian kombinasi ekstrak meniran dan seledri selama 14 hari

Kelompok	Persen Perubahan Kadar Creatinin			
	(x)	SD		p-value
Kontrol Normal (N=6)	0.46	± 0.03	↓	0.40
Gentamisin (N=6)	0.62	± 0.18		
Gentamisin + EM100S50 (N=3)	0.64	± 0.16	↑	0.942
Gentamisin + EM100S100 (N=4)	1.17	± 0.70	↑	0.02
Gentamisin + EM50S100 (N=3)	0.62	± 0.16	=	1.00

Keterangan:

Kontrol Normal (N=6) = pemberian CMC Na 0.1%

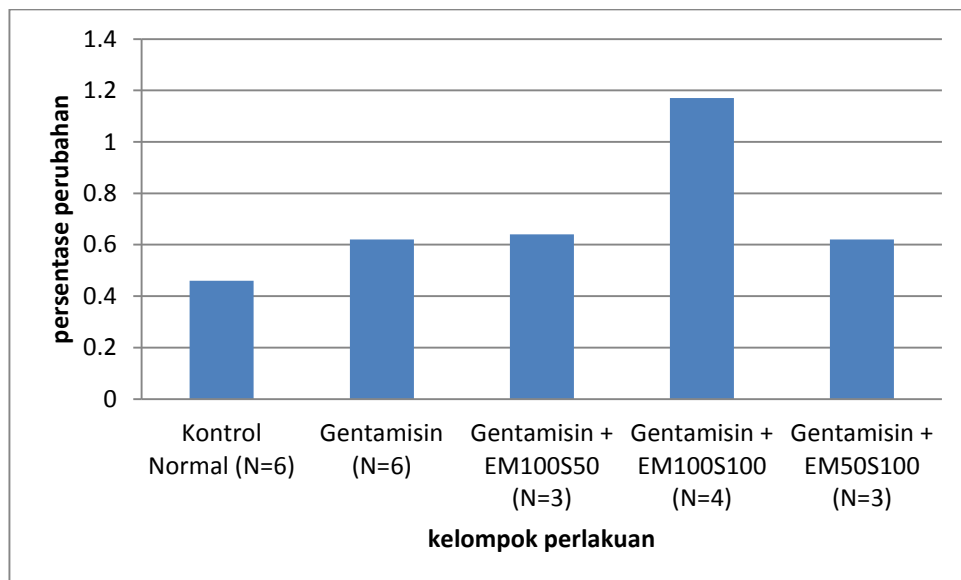
Gentamisin (N=6) = pemberian gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari

Gentamisin + EM100S50 (N=3) = pemberian gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari + kombinasi serbuk ekstrak meniran dan seledri (100:50 mg/kg BB) selama 14 hari

Gentamisin + EM100S100 (N=4) = pemberian gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari + kombinasi serbuk ekstrak meniran dan seledri (100:100 mg/kg BB) selama 14 hari

Gentamisin + EM50S100 (N=3) = pemberian gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari + kombinasi serbuk ekstrak meniran dan seledri (50:100 mg/kg BB) selama 14 hari

↑ berarti naik dibandingkan dengan kelompok gentamisin, ↓ berarti turun dibandingkan dengan kelompok negative, = nilainya sama dengan kelompok negatif



Gambar 2. Kurva hubungan persen perubahan creatinin pada kelompok perlakuan setelah pemberian kombinasi ekstrak meniran dan seledri selama 14 hari

Pemberian serbuk ekstrak kombinasi meniran dan seledri dengan perbandingan 100 : 50 mg/kg, 100 : 100 mg/kg dan 50 : 100 mg/kg secara signifikan mampu menurunkan kadar asam urat di dalam darah dibandingkan dengan kelompok gentamisin ($p < 0.05$). Profil dari penurunan kadar asam urat ditunjukkan dalam [Tabel II] dan [Gambar 3].

Tabel III. Persen perubahan asam urat pada kelompok perlakuan setelah pemberian kombinasi ekstrak meniran dan seledri selama 14 hari

Kelompok	Persen Perubahan Kadar Asam Urat		
	(x)	SD	p-value
Kontrol Normal (N=6)	1.82	± 0.52	↓ 0.064
Gentamisin (N=6)	2.97	± 1.72	0.060
Gentamisin + EM100S50 (N=3)	1.53	± 0.59	↓ 0.022
Gentamisin + EM100S100 (N=4)	1.33	± 0.33	↓ 0.026
Gentamisin + EM50S100 (N=3)	1.23	± 0.15	↓ 0.01

Keterangan:

Kontrol Normal (N=6) = pemberian CMC Na 0.1%

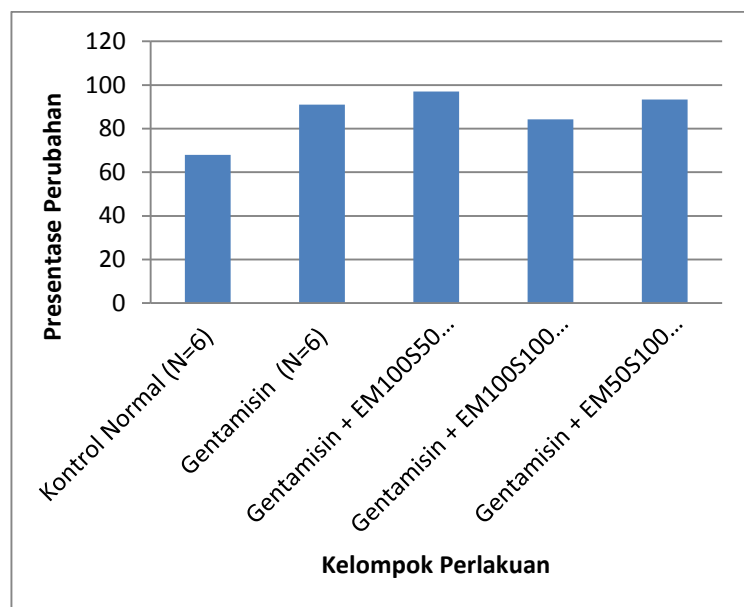
Gentamisin (N=6) = pemberian gentamicin 80 mg/200 6 hari

Gentamisin + EM100S50 (N=3) = pemberian gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari + kombinasi serbuk ekstrak meniran dan seledri (100:50 mg/kg BB) selama 14 hari

Gentamisin + EM100S100 (N=4) = pemberian gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari + kombinasi serbuk ekstrak meniran dan seledri (100:100 mg/kg BB) selama 14 hari

Gentamisin + EM50S100 (N=3) = pemberian gentamicin 80 mg/200 g BB selama 6 hari + kombinasi serbuk ekstrak meniran dan seledri (50:100 mg/kg BB) selama 14 hari

↑ berarti naik dibandingkan dengan kelompok gentamisin, ↓ berarti turun dibandingkan dengan kelompok gentamisin, = nilainya sama dengan kelompok negative



Gambar 3. Kurva hubungan persen perubahan asam urat pada kelompok perlakuan setelah pemberian kombinasi ekstrak meniran dan seledri selama 14 hari

PEMBAHASAN

Dalam penelitian ini induksi nefrotoksik dilakukan dengan pemberian gentamisin injeksi secara intraperitoneal dosis 80 mg/200 gram BB tikus selama enam hari. Toksisitas gentamisin terhadap ginjal ditandai dengan meningkatnya kadar BUN, kreatinin dan asam urat di alam darah pada kelompok tikus yang diberi gentamisin dibandingkan dengan kelompok normal. Induksi gentamisin yang merusak ginjal ditandai dengan terjadinya nekrosis sel epitel tubulus ginjal, apoptosis, respon inflamasi, stres oksidatif, dan kontraksi pembuluh darah (Rodrigues, 2014).

Meniran dan seledri mengandung senyawa flavonoid yang berperan sebagai antioksidan yang mengatasi radikal bebas (Ukketsiri, 2016), (Nugrahani, 2013). Radikal bebas bereaksi dengan oksigen menjadi peroksida aktif (ROO). Saat peroksida aktif terbentuk akan bereaksi dengan kuersetin yang terkandung dalam seledri dengan mendonasikan satu atom hidrogen dari kuersetin pada senyawa peoksida aktif, diikuti oksidasi lebih lanjut membentuk produk akhir yang stabil nonreaktif sehingga pembentukan radikal bebas selanjutnya dapat dihentikan (Yusni, 2014).

Pemberian serbuk ekstrak kombinasi meniran dan seledri dengan perbandingan (100:50) mg dan (50:100) mg terbukti mampu menurunkan kadar BUN, kreatinin, dan asam urat di dalam darah. Namun, pada pemberian serbuk ekstrak kombinasi meniran dan seledri dengan perbandingan (100:100) mg

menunjukkan terjadinya peningkatan terhadap kadar BUN, kreatinin dan asam urat dalam darah dibandingkan dengan kelompok gentamisin.

2. DRAFT BUKU AJAR

DARFT BUKU AJAR PENGANTAR MATEMATIKA UNTUK PHAMRMAKOKINETIKA

BAB I

KONSEP DASAR MATEMATIKA

1.1 PRINSIP MATEMATIKA

2.2.1 KONSEP BILANGAN NOL DAN TAK HINGGA

Perkalian angka dengan nol menghasilkan nol . Perkalian angka dengan tak hingga (∞) maka menghasilkan (∞) . Pembagian angka dengan nol secara matematis sama dengan tidak didefinisikan. Pembagian angka dengan tak hingga secara matematis sama dengan tidak didefinisikan

2.2.2 PENYATAAN BILANG BESAR DAN BILANGAN KECIL

Angka yang besar atau kecil dapat dinyatakan dengan cara yang lebih ringkas menggunakan indeks.

Contoh :

316000 menjadi 3.16×10^5

0.00708 menjadi 7.08×10^{-3}

Secara umum berbentuk :

$$A \times 10^n$$

Di mana A adalah nilai antara 1 dan 10, dan n adalah bilangan bulat positif atau negatif.

2.2.3 ANGKA PENTING/SIGNIFIKAN

Angka penting adalah setiap angka yang digunakan untuk mewakili besarnya atau jumlahnya di tempat di mana ia berdiri. Angka mungkin nol (0) atau digit antara 1 dan 9

Contoh :

TABLE 2.1 Angka Penting

	Nilai	Angka Penting	Banyaknya Angka Penting
(a)	572	2,5,7,	3
(b)	37.10	0,1,3,7	4
(c)	10.65×10^4	0,1,6,5	4
(d)	0.693	3,6,9	3
(e)	0.0025	2,5	2

2.2.4 PERPANGKATAN/EKSPONENSIAL

1. Bentuk-Bentuk bilangan Berpangkat

❖ **Pangkat bulat positif**

$$\underbrace{a \times a \times a \times \dots \times a}_{\text{sebanyak } n} = a^n$$

Contoh:

$$2^3 = \underbrace{2 \times 2 \times 2}_3 = 8$$

❖ **Pangkat Bulat Negatif**

$$a^{-n} = \frac{1}{a^n}$$

Contoh:

$$2^{-3} = \frac{1}{2^3} = \frac{1}{\underbrace{2 \times 2 \times 2}_3} = \frac{1}{8}$$

❖ **Pangkat Nol**

$$a^0 = 1$$

2. Sifat-sifat bilangan berpangkat

Untuk a dan b bilangan real dan m dan n bilangan rasional maka berlaku:

- | | |
|---|---|
| a. $a^n \cdot a^m = a^{n+m}$ | f. $a^{\frac{1}{n}} = \sqrt[n]{a}$ |
| b. $a^n : a^m = a^{n-m}$ | g. $a^{\frac{m}{n}} = \sqrt[n]{a^m}$ |
| c. $(a^n)^m = a^{nm}$ | h. $a^{-\frac{m}{n}} = \frac{1}{a^{\frac{m}{n}}}$ |
| d. $(a \cdot b)^n = a^n \cdot b^n$ | |
| e. $\left(\frac{a}{b}\right)^n = \frac{a^n}{b^n}$ | |

Contoh soal :

- | | |
|--------------------------------------|---|
| 1. $3^3 = 3^{5+3} = 5^8$ | 4. $(3 \times 2)^6 = 3^6 \times 2^6$ |
| 2. $\frac{3^5}{3^3} = 3^{5-3} = 3^2$ | 5. $\left(\frac{2}{5}\right)^2 = \frac{2^2}{5^2}$ |
| 3. $(2^3)^2 = 2^{3 \times 2} = 2^6$ | |

(a). Perkalian

$$A^n \times A^m = A^{n+m} \quad A^n \times B^m = \left(\frac{A}{B}\right)^n \times B^{n+m}$$

(b). Pembagian

$$\frac{A^n}{A^m} = A^{n-m} \frac{A^n}{A^m} = \left(\frac{A}{B}\right)^n \times B^{n-m}$$

(c). Pangkat dari pangkat

$$(A^n)^m = A^{nm}$$

Terdapat tiga relasi diperhatikan yang melibatkan indeks:

(i) Index Negatif

$$A^{-n} = \frac{1}{A^n} \text{ As } n \text{ tends to infinity } n \rightarrow \infty \text{ then } A^{-n} \rightarrow 0.$$

(ii) Index Pecahan

$$A^{\frac{1}{n}} = \sqrt[n]{A}$$

(iii) Index nol

$$A^0 = 1$$

2.2.5 LOGARITMA

Beberapa proses tubuh, seperti filtrasi glomerulus obat oleh ginjal, ini adalah logaritma yang bersifat alami.

Logaritma hanya salah satu cara untuk meringkas dengan menyatakan angka dalam notasi ilmiah.

Secara umum jika sejumlah (A) ditentukan oleh

$$A = 10^n \text{ maka } \log(A) = n$$

Di mana 'log' menandakan logaritma dengan basis 10, dan n adalah nilai logaritma (A).

Contoh : 713000 menjadi 7.13×10^5 ,

Dan $7.13 = 10^{0.85}$, karena 713000 menjadi $10^{0.85} \times 10^5 = 10^{(5 + 0.85)} = 10^{5.85}$ dan $\log(713000) = 5.85$

2.2.6 LOGARITMA NATURAL

Dalam menggunakan 10 sebagai dasar untuk logaritma, basis alam (e) digunakan. basis alamiah ini adalah sebuah akomodasi mendasar dari setiap proses, seperti filtrasi glomerular dari obat, yang berlangsung pada tingkat yang dikendalikan oleh kuantitas bahan sebelum menjalani proses, seperti obat dalam darah. Delapan angka signifikan, nilai fungsi transendental, e, adalah

$e = 2.7182818\dots$ boleh dikatakan, $e = 1 + \sum_{x=1}^{\infty} \frac{1}{x!}$ Di mana x adalah bilangan bulat dari 1 sampai tak terhingga (∞),

$$\sum_{x=1}^{\infty} \frac{1}{x!}$$

Menotasikan penjumlahan dari $x = 1$ ke $x = (\infty)$ dan ! Adalah faktorial (misalnya, $6! = 6 \times 5 \times 4 \times 3 \times 2 \times 1 = 720$)

Secara umum, jika sejumlah (A) ditentukan oleh $A = e^n$, maka dengan definisi, $\ln(A) = n$

Di mana "n" menandakan logaritma natural dengan basis e, dan n adalah nilai logaritma natural dari A.

2.2.7 BILANGAN NEGATIF DALAM LOGARITMA

Angka 0,00713 dapat dinyatakan sebagai :

$$7.13 \times 10^{-3}, \text{ atau}$$

$$10^{0.85} \times 10^{-3}, \text{ atau}$$

$$10^{-2.15}$$

BAB II

KALKULUS

3.3.1 DIFFERENSIAL

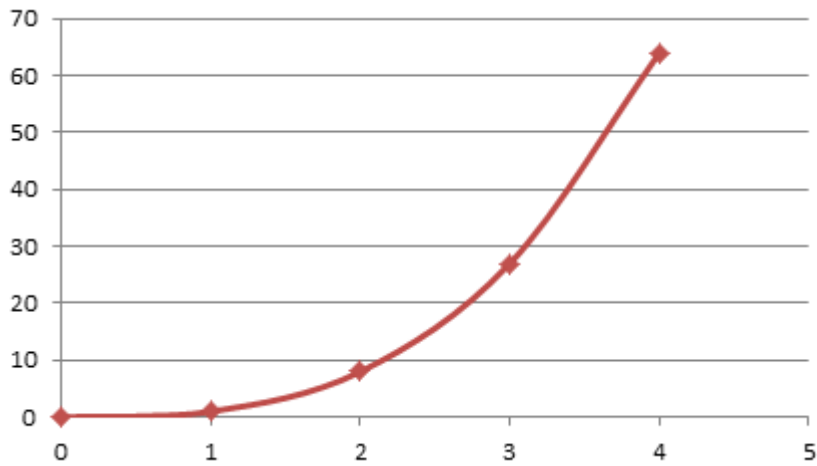
2.3.2 GRAFIK FUNGSI NON-LINEAR

Contoh: $y = x^3$

TABLE x,y sample data

X	0	1	2	3	4
Y	0	1	8	27	64

Seperti dapat dilihat dari grafik, plot nonlinier dihasilkan, seperti yang diharapkan



2.3.3 GRADIEN/KEMIRINGAN GARIS

$$\frac{y_2 - y_1}{x_2 - x_1} = \frac{\Delta y}{\Delta x}$$

Di mana Δy adalah perubahan inkremental dalam y dan Δx adalah perubahan inkremental dalam x

2.3.4 NILAI DARI SUATU KEMIRINGAN GARIS

2.3.5 DIFFERENTIATION FROM FIRST PRINCIPLES

Diferensiasi adalah proses dimana turunan dari y terhadap x ditemukan. Dengan demikian nilai dy / dx , Dalam kasus ini, dihitung.

(a) Mempertimbangkan kembali pernyataan yang asli :

$$y = x^3$$

(b) Berikan nilai y untuk merubah menjadi $y+dy$ karena x berubah menjadi $x + dx$.

Oleh karena itu ,

$$y + dy = y = (x + dx)^3 \text{ (persamaan 1)}$$

Mengalikan:

$$y + dy = x^3 + 3x^2(dx) + 3x(dx)^2 + (dx)^3 \text{ (persamaan 2)}$$

(c) Perubahan y diperoleh dengan pengurangan pernyataan asli dari penghitungan terakhir. (Yaitu, persamaan ke 2 – persamaan ke 1)

$$dy = 3x^2(dx) + 3x(dx)^2 + (dx)^3 \text{ (persamaan 3)}$$

Dengan membagi seluruhnya untuk memperoleh turunan,

$$\frac{dy}{dx} = 3x^2 + 3x(dx) + (dx)^2$$

Nilai untuk membatasi kecenderungan ini harus de $dx = 0$. Pada batas ini,

$$\frac{dy}{dx} = 3x^2 \text{ (persamaan 4)}$$

Oleh karena itu turunan dari y terhadap x pada setiap nilai x ditentukan oleh $3x^2$.

(d) Pada bagian 2.3.4 kita sudah melihat bagaimana nilai sebenarnya dari kemiringan (yaitu, dy / dx) akan menjadi 12,0 ketika $x = 2$. Hal ini ditegaskan dengan menggantinya ke dalam persamaan

$$\frac{dy}{dx} = 3x^2 = 3(2)^2 = 12$$

2.3.6 ATURAN DIFERENSIASI

Meskipun tingkat perubahan dari satu nilai sehubungan dengan lain dapat dihitung seperti di atas, ada aturan umum untuk memperoleh derivatif.

berikan nilai x menjadi nilai variabel independen, y menjadi variabel nilai dependen, A menjadi konstanta, dan n merupakan kekuasaan yang eksponensial.

Aturan umumnya adalah:

If $y = Ax^n$

maka

$$\frac{dy}{dx} = nAx^{n-1}$$

Aturan indeks mungkin perlu digunakan untuk memperoleh pernyataan dari

$$y = Ax^n$$

(misalnya, jika $y = \sqrt[5]{x}$)

2.3.7 TIGA TURUNAN LAINNYA

(a) Jika $y = Ax^0$

maka $y = A$ (dimana y adalah konstan)

$$\text{maka, } \frac{dy}{dx} = 0$$

Sehingga itu derivatif dari konstan selalu nol.

(b) Menerima bahwa $y = \ln(x)$

$$\text{maka } \frac{dy}{dx} = \frac{1}{x}$$

Derivatif ini penting ketika mempertimbangkan proses orde pertama, yang diantaranya proses pada tubuh (misalnya, ekskresi obat) sebagai contoh

(c) Menerima bahwa jika $y = Be^{Ax}$ dimana B dan A adalah konstan, dan e adalah basis alami

$$\text{maka } \frac{dy}{dx} = Ae^{Ax}$$

Derivatif ini akan berguna dalam farmakokinetik untuk menemukan konsentrasi maksimum dan minimum dalam obat yang terkandung dalam darah sesuai dosis oral.

2.3.8 KEMIRIPAN

Perhatikan dua pernyataan berikut:

(a) jika $y = Ax^n$, maka

(b)

$$\frac{dy}{dx} = nAx^{n-1}$$

(c) Jika $y = Ax^n + A$,

$$\text{Maka } \frac{dy}{dx} = nAx^{n-1} + 0 = nAx^{n-1}$$

Kedua ekspresi asli, meskipun berbeda, tetapi memiliki turunan yang sama. Pernyataan ini lalu digunakan ketika berhadapan dengan kalkulus integral.

2.3.9 KALKULUS INTEGRAL

Pada umumnya kalkulus integral adalah kebalikan dari kalkulus diferensial. Karena itu digunakan untuk jumlah semua unit yang sangat kecil (dy) ke seluruh nilai (y).

Maka ,

$$\int dy = y, \text{ dimana } \int \text{ adalah simbol dari integral}$$

2.3.10 ATURAN INTEGRAL

Pernyataan derivative dapat ditulis :

$$\frac{dy}{dx} = Ax^n \text{ atau}$$

$$dy = Ax^n \cdot dx$$

Dengan integral ,

$$y = \int dy = \int Ax^n dx = A \int x^n dx$$

Aturan umum dinyatakan sebagai berikut :

$$A \int x^n dx = \frac{Ax^{n+1}}{n+1} + A$$

Di mana A adalah konstanta integrasi Namun, ada satu pengecualian aturan ini tidak berlaku jika $n = -1$

Contoh : jika $\frac{dy}{dx} = 3x^2$ (lihat bagian 2.3.5),

maka $y = \frac{3x^2}{2+1} + A$, dan

$$y = x^3 + A$$

2.3.11 KONSTANTA INTEGRAL

Haruslah ada konstan dalam pernyataan yang terintegral akhir karena tampak anomaly yang dimaksud dalam bagian 2.3.8. seperti yang diketahui, keduanya yaitu $y = x^3$ dan $y = x^3 + A$ akan diberikan, pada diferensiasi, $\frac{dy}{dx} = 3x^2$.

Jadi apakah atau tidak constant sebuah hadir dan, jika demikian, apa nilainya, hanya bisa diputuskan oleh pengetahuan lainnya dari ekspresi. Biasanya pengetahuan lain ini mengambil untuk mengetahui nilai y ketika $x = 0$.

Dalam kasus contoh grafis kita tahu bahwa ketika $x = 0$, maka $y = 0$. mengintegrasikan pernyataan untuk kasus ini :

$y = x^3 + A$, oleh karena itu

$$0 = 0^3 + A, \quad \text{maka } A = 0$$

Dalam beberapa contoh, seperti kinetika orde pertama laju reaksi, Sebuah nilai tidak nol.

2.3.12 PENGECUALIAN DARI ATURAN

Terjadi ketika $n = -1$

$$y = \int x^{-1} dx = A \int \frac{1}{x} dx$$

Setelah integrasi , $y=A.\ln(x)+A$

Ini adalah kebalikan dari turunan dinyatakan dalam bagian 2.3.10 (b).

2.3.13 MANFAAAT INTEGRAL

Menerima bahwa jika ,

$$\frac{dy}{dx} = Be^{Ax}$$

maka

$$y = \frac{Be^{Ax}}{A} + A$$

Bagian integral ini akan berguna untuk persamaan yang mendefinisikan bioavailabilitas produk obat.

2.3.14 CONTOH PERHITUNGAN

(a) Dengan mempertimbangkan

$$c = 3t^2(t - 2) + 5$$

Di mana c adalah konsentrasi obat dalam cairan pelarutan pada waktu t.

Kemudian, mengalikan

$$c = 3t^3 - 6t^2 + 5$$

Tingkat pelarutan pada waktu t adalah

$$\frac{dc}{dt} = 9t^2 - 12t$$

Jadi setiap saat, angka tersebut diperhitungkan

(b) Dengan mempertimbangkan ,

$$\frac{dc}{dt} = 3t(t - 4) = 9t^2 - 12t$$

Apabila disusun,

$$dc = 9t^2 \cdot dt - 12 \cdot dt$$

Integral dari c adalah:

$$c = \int dc = 3t^2 + A - 6t^2 + B$$

Dimana B adalah konstanta kedua

Menambahkan dua konsonan bersama-sama

$$c = 3t^3 = 6t^2 + D$$

dimana $D = A + B$

Kita tahu, dari pekerjaan sebelumnya, bahwa ketika $t = 0$, maka $c = 5$

Mengganti $5 = D$, pernyataan akhir menjadi:

$$c = 3t^2 + 6t^2 + 5$$

Yang merupakan pernyataan awal dalam contoh (a) di atas.

(c) Setelah pemberian obat sebagai injeksi intravena,

$$\frac{-dC_p}{dt} = KC_p$$

Dimana C_p adalah konsentrasi plasma obat pada waktu t

K adalah tampak tingkat orde pertama konstan eliminasi

susun kembali ,

$$-K \cdot dt = \frac{1}{C_p} \cdot dC_p$$

$$-Kt = -K \int dt = \int \frac{1}{C_p} \cdot dC_p$$

Bagian integral ini adalah pengecualian dari aturan (lihat bagian 2.3.12).

$$-Kt = \ln(C_p) + A$$

Kita tahu bahwa ketika $t = 0$, $C_p = (C_p)_0$.

Substitusi, $0 = \ln(C_p)_0 + A$

atau,

$$A = -\ln(C_p)_0$$

maka

$$-Kt = \ln(C_p) - \ln(C_p)_0$$

atau

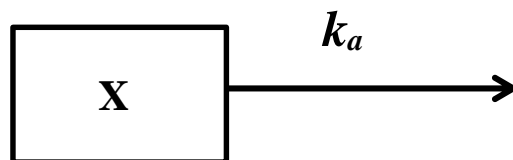
$$= \ln(C_p) = \ln(C_p)_0 - Kt$$

atau,

$$C_p = (C_p)_0 \cdot e^{-Kt}$$

2.4 MODEL PADA PHARMAKOKINETIKA

2.4.1 Membuat Model



Persamaan diferensial yang hasilnya digunakan dari model merupakan konseptualisasi kita terhadap apa yang terjadi pada obat dalam tubuh.

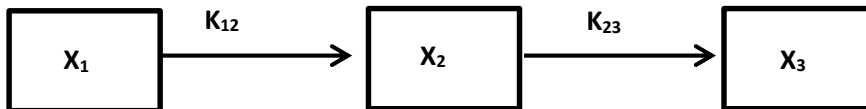
Kotak (kompartemen) adalah area yang menarik. Kita ingin mengetahui bagaimana massa obat, x ,

berubah dengan waktu pada compartemant itu, nilainya, dan bagaimana perubahan nilainya terhadap waktu,serta persamaan diferensialnya .

Gambar yang kita bangun terdiri dari blok bangunan, terdiri dari anak panah dan arah anak panah . anak panah menunjukkan seberapa cepat massa obat, x , menurun. Anak panah menunjuk ke kotak berarti obat akan di (+ rate). Tarif out, yaitu anak panah menunjuk jauh berarti obat akan keluar (- rate). Rate = laju konstan (panah) kali massa obat (kotak). Jadi anak panah dan kotak benar-benar adalah representasi bergambar dari nilai di mana nilai tersebut adalah konstan nilai di atas anak panah kali lipat dari yang bagian akhir arah anak panah.

Sekali lagi, tingkat konstan, k , mengatakan besarnya tingkat, $k.x$.

Perhatikan rantai sederhana berikut:



Blok bangunan berada pada $k_{12} \cdot x_1$ dan $k_{23} \cdot x_2$. Setiap anak panah yang mengarah kompartemen yang menarik menjadi bagian dari persamaan diferensial. Jika anak panah pergi ke kotak, itu positif; jika ia pergi jauh dari kotak, itu negatif.

Untuk menemukan dx_1/dt (laju perubahan x_1 dengan waktu), kita hanya menambahkan semua tingkat yang mempengaruhi x_1 (semua anak panah yang mengarah x_1)

$$\frac{dx_1}{dt} = -K_{12}x_1$$

Dengan demikian :

$$\frac{dx_2}{dt} = K_{12}x_1 - K_{23}x_2$$

$$\frac{dx_3}{dt} = K_{23}x_2$$

(Catatan: subskrip pertama tingkat konstan dan subscript dari kotak dari mana ia berasal adalah sama.)

2.4.2 MODEL KOMPARTEMEN SATU TERBUKA

Sebuah gambaran yang sederhana (matematika konstruk) dari jalan tubuh kita menangani obat adalah salah satu di mana tubuh dapat disusun untuk menjadi gelas diaduk dengan cepat air (satu kompartemen). Kami menempatkan obat dan tingkat di mana obat akan menghilang sebanding dengan berapa banyak yang hadir (urutan pertama). Jadi asumsinya adalah:

- Tubuh homogen (satu kompartemen)
- Distribusi instan
- Konsentrasi yang sebanding dengan dosis (linear)
- Tingkat eliminasi sebanding dengan seberapa besar yang ada. (urutan pertama)

Hal ini penting untuk dicatat bahwa kita tahu beberapa asumsi ini tidak benar. Ini adalah konsekuensi kecil, seperti data berperan sebagai jika ini adalah berlaku untuk banyak obat. Citra visual yang berguna adalah salah satu kotak dan anak panah tunggal akan keluar dari kotak yang menggambarkan satu kompartemen dengan kinatics linear. Dosis ditempatkan di dalam kotak dan dihilangkan oleh proses urutan pertama. Dalam banyak kasus, model yang lebih rumit (lebih kotak) diperlukan untuk matematis tiruan plasma diamati terhadap profil waktu ketika satu atau lebih asumsi ini tidak akurat misalnya, dua kompartemen (atau multi-kompartemen) yang hasilnya Model saat tubuh diasumsikan tidak homogen dan distribusi tidak instan.

2.6 TRANSFORMASI LAPLACE

2.6.1 TABEL TRANSFORMASI LAPLACE

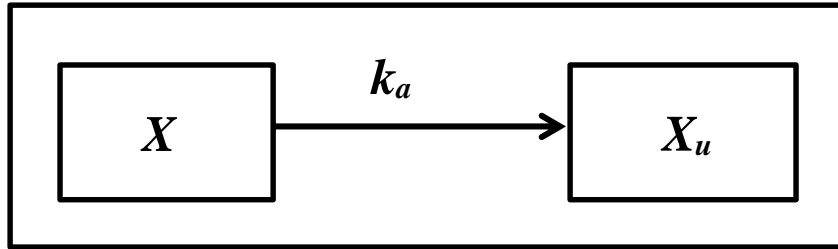
2.6.2 SIMBOL

2.6.3 KONVENSI YANG DIGUNAKAN DALAM SKEMA GAMBAR FARMAKOKINETIK

2.6.4 LANGKAH UNTUK INTEGRASI DENGAN TRANSFORMASI LAPLACE

2.6.5 Contoh INTEGRASI MENGGUNAKAN TRANSFORMASI LAPLACE

Berikut sebuah suntikan intravena obat (dosis bolus), ekskresi yang dapat diwakili oleh skema farmakokinetik sebagai berikut:



Dimana X adalah massa obat yang tidak berubah dalam tubuh setiap saat.

X_u is merupakan massa kumulatif obat yang tidak berubah dalam urin pada setiap saat, dan k_u adalah tampak nilai orde pertama konstan untuk ekskresi obat yang tidak berubah.

perhatikan bagaimana tubuh mengekskresikan obat

- a. blok bangunan adalah anak panah dan apa yang disentuhnya. kotak pertama ini (kompartemen) dari bunga $[x]$. anak panah (k_u) akan keluar, oleh karena itu, angka ini akan keluar dan negatif, sehingga

$$\frac{dX}{dt} = -K_u X \quad (\text{persamaan 2 - 17})$$

Tanda negatif menunjukkan penurunan dari tubuh.

Mengambil transformasi laplace dari setiap sisi persamaan 2-17:

$$s\bar{X} - X_0 = -K_u \bar{X} \quad (\text{persamaan 2 - 18})$$

Perhatikan bahwa karena variabel independen (waktu) tidak muncul pada satu sisi kanan persamaan 2-17, begitu pula operator Laplace, s , muncul di sana dalam persamaan 2-18. Semua yang diperlukan adalah untuk mengubah variabel dependen (X) ke \bar{X} . Oleh karena itu, tabel hanya diperlukan untuk mengubah sisi kiri dari persamaan 2-18.

Memanipulasi persamaan berubah:

1. mendapatkan hanya satu variabel yang berubah dengan waktu (\bar{X})
2. mendapatkan (\bar{X}) di sebelah kiri dan segala sesuatu yang lain di sebelah kanan.

$$s\bar{X} + K_u\bar{X} = X_0$$

$$\bar{X}(s + K_u) = X_0$$

$$\bar{X} = \frac{X_0}{(s + K_u)} \quad (\text{persamaan 2 - 19})$$

$$\text{Let } X_0 = A \quad \text{Let } K_u = a \quad \bar{X} = \frac{A}{(s + a)} \quad (\text{persamaan 2 - 20})$$

Perhatikan bahwa \bar{X} adalah satu-satunya variabel dependen berubah dan di sisi kiri persamaan 2-19.

Mengkonversi kembali ke domain waktu

$$X = X_0 e^{-K_u t} \quad (\text{persamaan 2.21})$$

Perhatikan bahwa sisi kanan persamaan 2-21 adalah analog dengan $\frac{A}{(s+a)}$ dalam tabel, karena X_0 adalah konstan (dosis awal diberikan). Sisi kiri dari persamaan 2.21 dapat dikonversi kembali tanpa tabel.

Ekspresi akhir adalah ekspresi orde pertama familiar yang terintegrasi

2.6.6 CONTOH KEDUA MENGGUNAKAN TRANSFORMASI LAPLACE

Perhatikan pada skema 1 . perhatikan bagaimana obat mengalir dari tubuh ke dalam urin. Kotak di samping kepentingan adalah X_u . anak panah yang masuk, karena angka ini datang dan positif. maka,

$$\frac{dX_u}{dt} = K_u X \quad (\text{persamaan 2 - 22})$$

- a. Mengambil Transformasi Laplace dari tiap sisi persamaan 2-22:

$$s\bar{X} - (X_u)_0 = K_0\bar{X} \quad (\text{persamaan 2 - 23})$$

Tapi, pada waktu nol, massa kumulatif obat tak berubah dalam urin sama dengan nol:

Artinya $(X_u)_0 = 0$.

$$s\bar{X}_u = K_0\bar{X} \quad (\text{persamaan 2 - 24})$$

b. persamaan ditransformasikan:

$$\bar{X}_u = \frac{K_0\bar{X}}{s} \quad (\text{persamaan 2 - 25})$$

Perhatikan bahwa ada dua yang ditransformasikan dalam variabel dependen. Salah satunya (\bar{X}) dapat diganti yang mengacu pada persamaan 2-19.

$$X_u = \frac{K_u X_0}{s(s + K_0)} \quad (\text{persamaan 2 - 25})$$

$$\text{Let } (K_u X_0) = A \quad \text{Let } (K_u) = a \quad \bar{X} = \frac{A}{s(s + a)} \quad (\text{persamaan 2 - 27})$$

c. Mengkonversi kembali ke domain waktu:

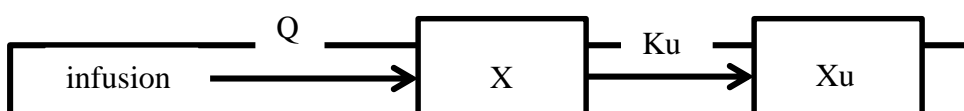
$$X_u = \frac{K_u X_0 \cdot (1 - e^{-K_u t})}{K_u}$$

Dimana $K_u X_0$ and K_u beranalogi dengan “A” and “a” masing-masing pada table . Sederhananya ,

$$X_u = X_0(1 - e^{-K_u t})$$

2.6.7 CONTOH KETIGA MENGGUNAKAN TRANSFORMASI LAPLACR

Selama infus intravena obat, ekskresi yang dapat diwakili oleh skema farmakokinetik sebagai berikut:



Dimana Q adalah oder ke-nol pada nilai infus konstan (obat memasuki tubuh pada tingkat yang konstan dan laju perubahan massa obat dalam tubuh diatur oleh obat yang memasuki tubuh melalui infus dan obat meninggalkan tubuh dengan ekskresi). Obat memasuki tubuh melakukannya pada nilai konstan (oder ke-nol)

$$\frac{dX_u}{dt} = Q - K_u X \quad (\text{persamaan 2 - 29})$$

b. mengambil persamaan transformasi laplace pada persamaan 2-29 :

$$s\bar{X} - X_0 = \frac{Q}{s} - K_u \bar{X}$$

Perhatikan bahwa karena Q merupakan sebuah nilai, oleh karena itu Andis merupakan fungsi dari variabel independen (waktu), transformasi menghasilkan operator Laplace. Dalam hal ini, Q sama dengan analog dengan "A" di tabel. Tapi, pada waktu nol, massa obat tak berubah dalam tubuh sama dengan nol: yaitu, $X_0 = 0$

$$s\bar{X} = \frac{Q}{s} - K_u \bar{X} \quad (\text{persamaan 2 - 30})$$

c. manipulasi persamaan transformasi :

$$\bar{X} = \frac{Q}{s(s + K_u)} \quad (\text{persamaan 2 - 31})$$

$$\text{beri } (Q = A) \quad \text{beri}(K_u = a) \quad \bar{X} = \frac{A}{s(s + a)} \quad (\text{persamaan 2 - 32})$$

d. Konversi kembali ke domain waktu:

$$X = \frac{Q(1 - e^{-K_u t})}{K_u}$$

(persamaan 2 – 33)

2.6.9 TABLE OF LAPLACE TRANSFORM

- A, B adalah konstan
- a, b, c adalah nilai konstan ($a \neq b \neq c$)
- s adalah operator laplace
- x adalah variabel, tergantung pada waktu (t)
- m adalah daya konstan

TABLE 2-17 tabel transformasi laplace

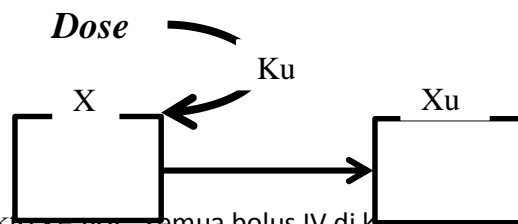
No	Fungsi waktu, $F(t)$	$\mathcal{L}\{F'(t)\} = f(s)$
1	A	$\frac{A}{s}$
2	At	$\frac{A}{s^2}$
3	At^m	$\frac{A(m!)}{s^{m+1}}$
4	Ae^{-at}	$\frac{A}{s+a}$
5	$At^m e^{-at}$	$\frac{A}{(s+a)^{m+1}}$
6	$\frac{A(1-e)^{-at}}{a}$	$\frac{A}{s(s+a)}$
7	$\frac{At}{a} - \frac{A(1-e)^{-at}}{a^2}$	$\frac{a}{s^2(s+a)}$
8	$Ae^{-at} - \frac{B(1-e)^{-at}}{a}$	$\frac{As-B}{s(s+a)}$
9	$\left(A + \frac{B}{a}\right) \left(\frac{1-e^{-at}}{a}\right) - \frac{Bt}{a}$	$\frac{As-B}{s^2(s+a)}$
10	$\frac{A(e^{-bt} - e^{-at})}{(a-b)}$	$\frac{A}{(s+a)(s+b)}$

11	$\frac{A}{(a-b)} \left[\left(\frac{1-e^{-bt}}{b} \right) - \left(\frac{1-e^{-at}}{a} \right) \right]$	$\frac{A}{(s+a)(s+b)}$
12	$\frac{At}{ab} - \frac{A}{(a-b)} \left[\left(\frac{1-e^{-bt}}{b} \right) - \left(\frac{1-e^{-at}}{a} \right) \right]$	$\frac{A}{s^2(s+a)(s+b)}$
13	$\frac{1}{(a-b)} [(B+Aa)e^{-at} - (B+Ab)e^{-bt}]$	$\frac{As-B}{(s+a)(s+b)}$
14	$\frac{1}{(a-b)} \left[A(e^{-bt}) - B \left\{ \frac{1-e^{-bt}}{b} - \frac{1-e^{-at}}{a} \right\} \right]$	$\frac{As-B}{s(s+a)(s+b)}$
15	$\frac{1}{(a-b)} \left[\left\{ A + \frac{B}{b} \right\} \frac{(1-e^{-bt})}{b} - \left\{ A + \frac{B}{a} \right\} \frac{(1-e^{-at})}{a} \right] - \frac{Bt}{ab}$	$\frac{As-B}{s^2(s+a)(s+b)}$
16	$A \left[\frac{e^{-ct}}{(a-c)(b-c)} + \frac{e^{-bt}}{(a-b)(c-b)} + \frac{e^{-at}}{(b-a)(c-a)} \right]$	$\frac{A}{(s+a)(s+b)(s+c)}$
17	$A \left[\frac{1-e^{-ct}}{c(a-c)(b-c)} + \frac{1-e^{-bt}}{b(a-b)(c-b)} + \frac{1-e^{-at}}{a(b-a)(c-a)} \right]$	$\frac{A}{s(s+a)(s+b)(s+c)}$
18	$\frac{At}{bc} - A \left[\frac{1-e^{-ct}}{c^2(a-c)(b-c)} + \frac{1-e^{-bt}}{b^2(a-b)(c-b)} + \frac{1-e^{-at}}{a^2(b-a)(c-a)} \right]$	$\frac{A}{s^2(s+a)(s+b)(s+c)}$
19	$\frac{dX}{dt}$	$s\bar{X} - X_0$
20	$\frac{At^{(m+1)}}{(m+1)}$	$\frac{A}{s^m}$

2.6.10 MASALAH PADA TRANSFORMASI LAPLACE

2.6.11 SOLUSI PADA TRANSFORMASI LAPLACE

1. Jumlah obat dalam tubuh ketika obat diberikan oleh IV bolus (dianggap tidak ada metabolisme)



$X = X_0$ pada waktu ke nol, semua bolus IV di kompartemen.

$$K = K_u$$

$$\frac{dX}{dt} = -K_u X$$

$$s\bar{X} - \bar{X}_0 = -K_u\bar{X}$$

$$s\bar{X} + K_u\bar{X} = X_0$$

$$\bar{X}(s + K_u) = X_0$$

$$\bar{X} = \frac{X_0}{(s + K_u)}$$

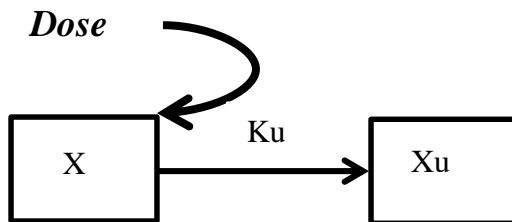
$$\text{beri } (X_0 = A)$$

$$\text{beri } (K_u = a)$$

$$\bar{X} = \frac{A}{(s + a)}$$

$$X = X_0 e^{-K_u t}$$

2. Jumlah obat dalam urin ketika obat diberikan oleh IV bolus (asumsikan obat ini tidak dimetabolisme)



NOTE: Anda harus mulai di mana obat ini pada waktu = 0.

Sekali lagi $K = K_u$

$$\frac{dX}{dt} = -K_u X$$

$$s\bar{X} - \bar{X}_0 = -K_u\bar{X}$$

$$s\bar{X} + K_u\bar{X} = X_0$$

$$\bar{X}(s + K_u) = X_0$$

$$\bar{X} = \frac{X_0}{(s + K_u)}$$

Anda hanya perlu pergi sejauh ini karena Anda perlu tahu $(X)^-$ untuk memasukkannya ke dalam persamaan untuk \bar{X}_u . dengan demikian

$$\frac{dX_u}{dt} = K_u X$$

$$s\bar{X}_u - X_{u0} = K_u \bar{X} \quad (X_{u0} = 0. \text{ tidak ada urine obat pada saat } = 0)$$

$$s\bar{X}_u = K_u \bar{X} \text{ mensubstitusi dari atas untuk } \bar{X}$$

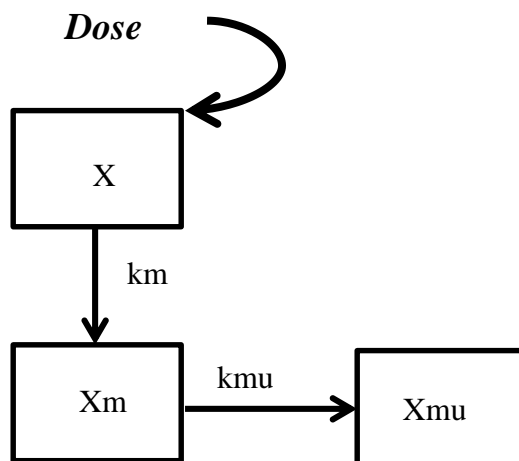
$$s\bar{X}_u = \frac{X_0 K_u}{(s + K_u)}$$

$$\bar{X}_u = \frac{X_0 K_u}{s(s + K_u)}$$

$$\text{beri}(X_0 K_u = A) \quad \text{beri}(K_u = a) \quad \bar{X}_u = \frac{A}{s(s + a)}$$

$$X_u = \frac{X_0 K_u (1 - e^{-K_u t})}{K_u}$$

3. jumlah metabolisme obat dalam tubuh ketika obat diberikan oleh bolus IV (dianggap tidak ada ekskresi obat induk).



Ingat :

Anda harus mulai di mana obat ini pada waktu = 0.

Sekali lagi $K = K_u$ dan $K_1 = kmu$

$$\frac{dX}{dt} = -K_m X$$

$$s\bar{X} - X_0 = -K_m \bar{X}$$

$$s\bar{X} + K_m \bar{X} = X_0$$

$$\bar{X}(s + K_m) = X_0$$

$$\bar{X} = \frac{X_0}{(s + K_m)}$$

$$\text{beri}(X_0 = A) \quad \text{beri}K_m = a \quad \bar{X} = \frac{A}{(s + a)}$$

$$X = X_0 e^{-K_m t}$$

$$\frac{dX_m}{dt} = K_m X - K_{mu} X_m$$

$$s\bar{X}_m - X_{m0} = K_m \bar{X} - K_{mu} \bar{X}_m$$

$$s\bar{X}_m - X_{m0} = \frac{K_m \bar{X} X_0}{s + K_m} - K_{mu} \bar{X}_m$$

Substitusi nilai \bar{X} diatas

$$\bar{X}_m = \frac{K_m \cdot X_0}{(s + K_{mu})(s + K_m)}$$

$$\text{beri}(K_m X_0 = A) K_m = a = K \quad K_{mu} = b = K_1$$

$$\bar{X}_m = \frac{A}{(s + a)(s + b)}$$

$$X_m = \frac{K_m \cdot X_0}{(K_m - K_{mu})} \cdot (e^{-K_{mu}t} - e^{-K_m t}) \text{ atau}$$

$$X_m = \frac{K_m \cdot X_0}{(K_m - K_{mu})} \cdot (e^{-K_1 t} - e^{-K t})$$

Secara umum .

CATATAN: kita bisa juga:

$$\text{Let } (K_m X_0 = A) K_m = b \quad K_{mu} = a$$

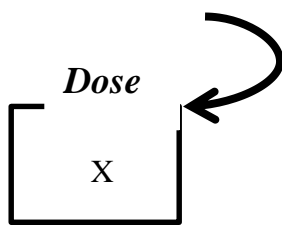
Dan lalu

$$X_m = \frac{K_m \cdot X_0}{(K_m - K_{mu})} \cdot (e^{-K_1 t} - e^{-K t}) \text{ or}$$

$$X_m = \frac{K_m \cdot X_0}{(K_1 - K)} \cdot (e^{-K t} - e^{-K_1 t})$$

Kedua orang persamaan identik.

4. jumlah metabolisme obat dalam urin ketika obat diberikan oleh bolus IV (asumsikan senyawa induk tidak diekskresikan) Both of those equations are identical.



km

Xm

kmu

Xmu

$$\frac{dX_m}{dt} = K_m X - K_{mu} X_m$$

$$s\bar{X}_m - X_{m0} = K_m \bar{X} - K_{mu} \bar{X}_m$$

$$s\bar{X}_m + K_{mu} \bar{X}_m = K_m \bar{X}$$

Mengganti yang sebelumnya dipecahkan $\bar{X} = \frac{X_0}{s+K_m}$

$$\bar{X}_m (s + K_{mu}) = \frac{K_m X_0}{(s + K_m)}$$

$$\bar{X}_m = \frac{K_m X_0}{(s + K_{mu})(s + K_m)}$$

$$\bar{X}_m = \frac{K_m X_0 (e^{-K_m t} - e^{-K_{mu} t})}{(K_{mu} - K_m)}$$

$$\frac{dX_{mu}}{dt} = K_{mu} X_m$$

$$s\bar{X}_{mu} - X_{0m} = K_{mu} \bar{X}_m$$

Ingat pada waktu ke nol,

$$X_{0m} = 0$$

$$s\bar{X}_{mu} = K_{mu} \bar{X}_m$$

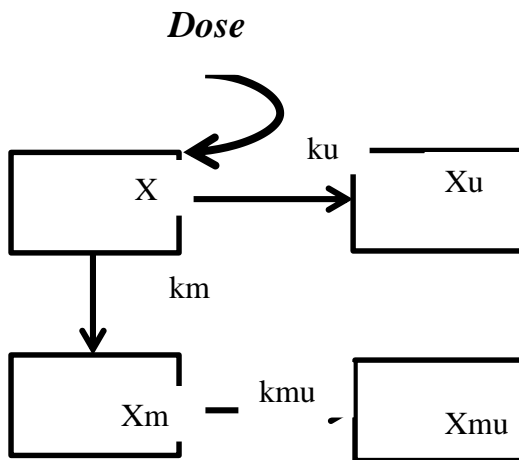
$$s\bar{X}_{mu} = \frac{(K_{mu})(K_m X_0)}{(s + K_{mu})(s + K_m)}$$

$$\bar{X}_{mu} = \frac{(K_{mu})(K_m)(X_0)}{s(s + K_{mu})(s + K_m)}$$

$$X_{mu} = \frac{K_{mu}K_mX_0}{K_{mu} - K_m} \left(\frac{1 - e^{-Kmt}}{K_m} - \frac{1 - e^{-Kmut}}{K_{mu}} \right)$$

5. jumlah metabolisme obat diekskresikan dalam urin ketika kedua orang tua dan metabolit diekskresikan

Dimana $K = k_m + k_u$ and $K_1 = k_{mu}$



$$\frac{dX}{dt} = -K_u X - K_m X$$

$$s\bar{X} - X_0 = -K_u \bar{X} - K_m \bar{X}$$

$$s\bar{X} + K_u \bar{X} + K_m \bar{X} = X_0$$

$$\bar{X}(s + K_u + K_m) = X_0$$

$$(K_u + K_m) = K$$

$$\bar{X} = \frac{X_0}{(s + K)}$$

$$X = X_0 e^{-Kt}$$

$$\frac{dX_m}{dt} = K_m X - K_{mu} X_m = K_m X - K_1 X_m$$

$$s\bar{X}_m - X_{0m} = K_m \bar{X} - K_1 \bar{X}_m$$

$$s\bar{X}_m + K_1 \bar{X}_m = K_m \bar{X}$$

$$\bar{X}_m = \frac{K_m X_0}{(s + K_1)(s + K)}$$

$$\frac{dX_{mu}}{dt} = K_{mu} X_m$$

$$s\bar{X}_{mu} - X_{0mu} = K_{mu} \bar{X}_m = K_1 \bar{X}_m$$

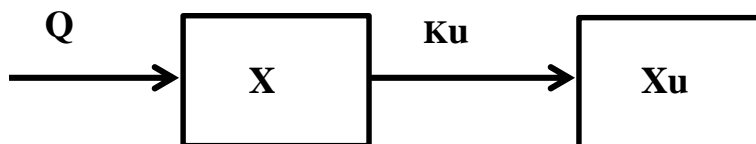
$$s\bar{X}_{mu} = K_1 \bar{X}_m$$

$$s\bar{X}_{mu} = \frac{(K_{mu})(K_m X_0)}{(s + K_1)(s + K)}$$

$$\bar{X}_{mu} = \frac{(K_{mu})(K_m)(X_0)}{s(s + K_1)(s + K)}$$

$$X_{mu} = \frac{K_{mu} K_m X_0}{K_1 - K} \left(\frac{1 - e^{-Kt}}{K} - \frac{1 - e^{-K_1 t}}{K_1} \right)$$

6. jumlah obat dalam tubuh dari obat yang diberikan oleh IV infus (dianggap tidak ada metabolisme)



Pada waktu nol, semua obat ini masih dalam kantong IV, oleh karena itu tidak ada obat dalam tubuh. $X_0 = 0$

dimana $K = K_u$

$$\frac{dX}{dt} = Q - K_u X$$

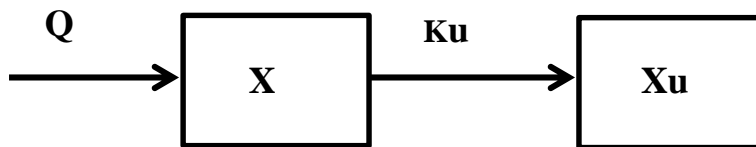
$$s\bar{X} - X_0 = \frac{Q}{s} - K_u \bar{X}$$

$$s\bar{X} + K_u \bar{X} = \frac{Q}{s}$$

$$\bar{X} = \frac{Q}{s(s + K_u)}$$

$$X_{mu} = \frac{Q}{K_u} (1 - e^{-K_u t}) \text{ or } X_{mu} = \frac{Q}{K} (1 - e^{-Kt})$$

7. jumlah obat dalam urin ketika obat diberikan dengan infus (asumsikan obat ini tidak dimetabolisme).



dimana $K = K_u$

$$\frac{dX}{dt} = Q - K_u X$$

$$s\bar{X} - X_0 = \frac{Q}{s} - K_u \bar{X}$$

$$s\bar{X} + K_u \bar{X} = \frac{Q}{s}$$

$$\bar{X}(s + K_u) = \frac{Q}{s}$$

$$\bar{X} = \frac{Q}{s(s + K_u)}$$

$$\frac{dX_u}{dt} = K_u X$$

$$s\bar{X}_u - X_0 = K_u \bar{X}$$

$$s\bar{X}_u = K_u \bar{X}$$

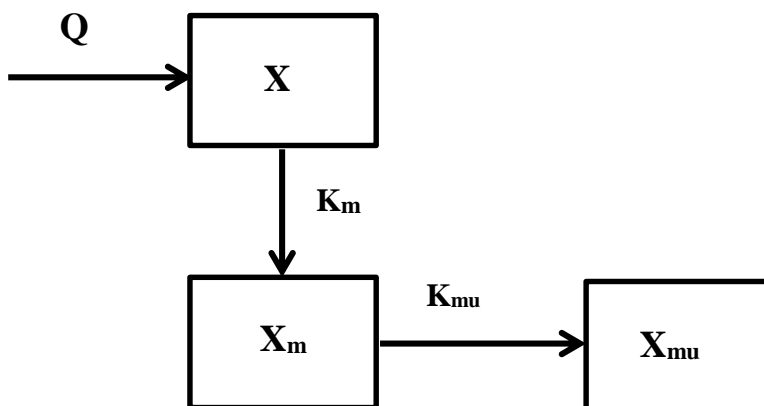
$$s\bar{X}_u = \frac{K_u Q}{s(s + K_u)}$$

$$\bar{X}_u = \frac{K_u Q}{s^2(s + K_u)}$$

$$X_u = \frac{K_u Q t}{K_u} - Q K_u \left(\frac{1 - e^{-K_u t}}{K_u^2} \right)$$

$$X_u = Q t - Q \left(\frac{1 - e^{-K_u t}}{K_u} \right) \text{ or } X_u = Q t - Q \left(\frac{1 - e^{-K t}}{K} \right)$$

8. jumlah metabolisme obat dalam tubuh dari obat yang diberikan oleh IV infus (dianggap tidak ada ekskresi pada obat induk).dimana $K = K_m$ dan $K_1 = K_{mu}$



$$\frac{dX}{dt} = Q - K_m X$$

$$s\bar{X} - X_0 = \frac{Q}{s} - K_m \bar{X}$$

$$s\bar{X} + K_m\bar{X} = \frac{Q}{s}$$

$$\bar{X}(s + K_m) = \frac{Q}{s}$$

$$\bar{X} = \frac{Q}{s(s + K_u)}$$

$$X = Q \frac{1 - e^{-Kt}}{K_m}$$

$$\frac{dX_m}{dt} = K_m X - K_{mu} X_m$$

$$s\bar{X}_m - X_m = K_m \bar{X} - K_{mu} \bar{X}_m$$

$$s\bar{X}_m = K_m \bar{X} - K_{mu} \bar{X}_m$$

$$\bar{X}_m = \frac{K_m Q}{s(s + K_{mu})(s + K_m)}$$

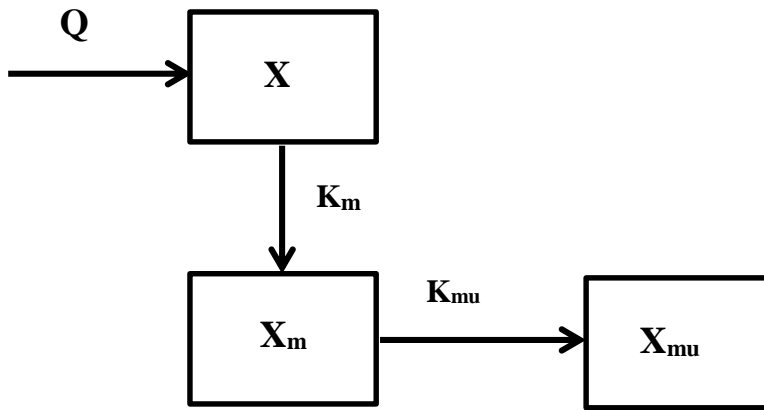
$$X_m = \frac{A}{(a - b)} \left[\left(\frac{1 - e^{-bt}}{b} \right) - \left(\frac{1 - e^{-at}}{a} \right) \right]$$

$$X_m = \frac{K_m Q}{(K_{mu} - K_m)} \left[\left(\frac{1 - e^{-bt}}{K_m} \right) - \left(\frac{1 - e^{-at}}{K_{mu}} \right) \right] \text{ or}$$

$$X_m = \frac{K_m Q}{(K1 - K)} \left[\left(\frac{1 - e^{-bt}}{K} \right) - \left(\frac{1 - e^{-at}}{K1} \right) \right]$$

9. jumlah metabolisme obat dalam urin dari obat yang diberikan melalui infus IV (asumsikan bahwa senyawa induk tidak diekskresikan).

Dimana $K = K_m$ dan $K1 = K_{mu}$



$$\frac{dX}{dt} = Q - K_m X$$

$$s\bar{X} - X_0 = \frac{Q}{s} - K_m \bar{X}$$

$$s\bar{X} + K_m \bar{X} = \frac{Q}{s}$$

$$\bar{X}(s + K_m) = \frac{Q}{s}$$

$$\frac{dX_m}{dt} = K_m X - K_{mu} X_m$$

$$s\bar{X}_m - X_0 = K_m \bar{X} - K_{mu} \bar{X}_m$$

$$s\bar{X}_m + K_{mu} \bar{X}_m = K_m \bar{X}$$

$$\bar{X}_m(s + K_{mu}) = \frac{K_m Q}{s(s + K_m)}$$

$$\bar{X}_m = \frac{K_m Q}{s(s + K_m)(s + K_{mu})}$$

$$X_m = \frac{K_m Q}{(K_{mu} - K_m)} \left[\left(\frac{1 - e^{-K_{mu}t}}{K_{mu}} \right) - \left(\frac{1 - e^{-K_m t}}{K_m} \right) \right]$$

$$\frac{dX_{mu}}{dt} = K_{mu}X_m$$

$$s\bar{X}_{mu} - X_{0mu} = K_{mu}\bar{X}_m \text{ substitusi } \bar{X}_m$$

$$\bar{X}_{mu} = \frac{K_{mu}K_m Q}{s^2(s + K_m)(s + K_{mu})}$$

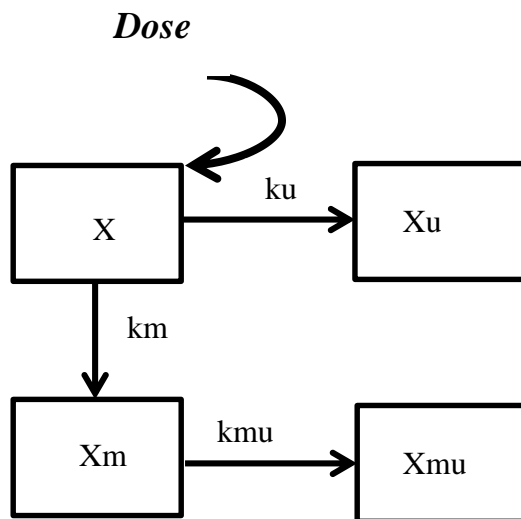
$$X_{mu} = \frac{K_{mu}K_m Q t}{K_m \cdot K_{mu}} \left(\frac{K_{mu}K_m Q}{K_m - K_{mu}} \right) \left(\left(\frac{1 - e^{-K_{mu}t}}{K_{mu}^2} \right) - \left(\frac{1 - e^{-K_m t}}{K_m^2} \right) \right) \text{ or}$$

$$X_{mu} = \frac{K_{mu}K_m Q t}{K_1 \cdot K} \left(\frac{K_{mu}K_m Q}{K_1 - K} \right) \left(\left(\frac{1 - e^{-Kt}}{K^2} \right) - \left(\frac{1 - e^{-K_1 t}}{K_1^2} \right) \right)$$

10. laju ekskresi metabolit ke dalam air seni untuk obat yang diberikan oleh bolus IV saat

$$K_m + K_u = K_{mu}$$

pada kasus ini , $K = K_u + K_m$ dan $K_1 = K_{mu}$ dengan demikian $K = K_1$. Hal ini tidak normal, tetapi bisa terjadi. Masalah muncul ketika kita sampai ke Laplace yang mengasumsikan konstanta laju yang berbeda (yaitu $a \neq b$) karena untuk kasus khusus ini $a = b$.



$$\frac{dX}{dt} = -K_u X - K_m X$$

$$s\bar{X}_m - X_0 = -K_u\bar{X} - K_m\bar{X}$$

$$s\bar{X} + K_u\bar{X} + K_m\bar{X} = X_0$$

$$\bar{X} = \frac{X_0}{(s + K_u + K_m)}$$

$$K = (K_u + K_m)$$

$$K_{mu} = K1$$

$$\bar{X} = \frac{X_0}{(s + K)}$$

$$X = X_0 e^{-Kt}$$

$$\frac{dX_m}{dt} = (K_m X - K_{mu} X_m)$$

$$s\bar{X}_m - X_{0m} = K_u\bar{X} - K1\bar{X}_m$$

$$s\bar{X}_m + K1\bar{X}_m = K_m\bar{X}$$

$$\bar{X}_m(s + K1) = \frac{K_m X_0}{s + K}$$

$$\bar{X}_m = \frac{K_m X_0}{(s + K)(s + K1)}$$

(ingat K1 = K)

$$\bar{X}_m = \frac{K_m X_0}{(s + K1)(s + K1)}$$

$$\bar{X}_m = \frac{K_m X_0}{(s + K1)^2} \quad (K_m X_0 = A)$$

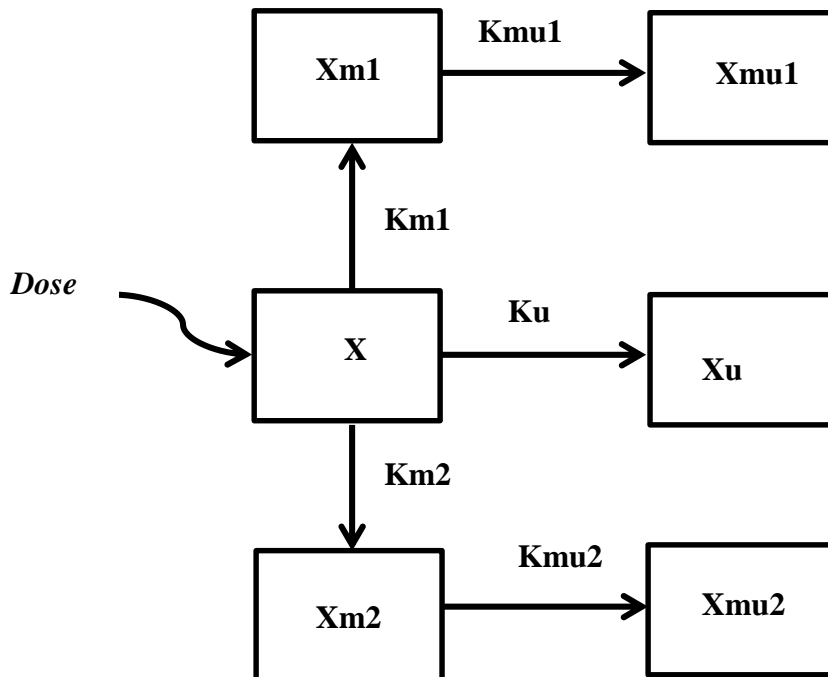
$$X_m = K_m X_0 t e^{-K1t}$$

$$\frac{dX_{mu}}{dt} = K_{mu}X_m$$

$$\frac{dX_{mu}}{dt} = K_{mu}X_mX_0te^{-K_1t}$$

11. prinsip pada metabolisme (X_{m1}) ketika obat ini dikosongkan pada kasus ini $K=K_{m1}+K_{m2}+K_u$,

$K_1=K_{m1}$ dan $K_2=K_{m2}$



$$\frac{dX}{dt} = -K_u X - K_{m1} X - K_{m2} X$$

$$s\bar{X} - \bar{X}_0 = -K_u \bar{X} - K_{m1} \bar{X} - K_{m2} \bar{X}$$

$$s\bar{X} + K_u \bar{X} + K_{m1} \bar{X} + K_{m2} \bar{X} = \bar{X}_0$$

Let $K = K_{m1} + K_{m2} + K_u$, $K1 = K_{um1}$ dan $K2 = K_{mu2}$

$$\bar{X} = \frac{X_0}{(s + K)}$$

$$K = (K_u + K_{m1} + K_{m2}) \text{ dan } K1 = K_{mu1}$$

$$\frac{dX_{m1}}{dt} = K_{m1} X - K1 X_{m1}$$

$$s\bar{X}_{m1} - \bar{X}_{m10} = K_{m1} \bar{X} - K1 \bar{X}_{m1}$$

$$\bar{X}_{m10} = 0$$

$$s\bar{X}_{m1} + K1 \bar{X}_{m1} = \frac{K_{m1} X_0}{(s + K)}$$

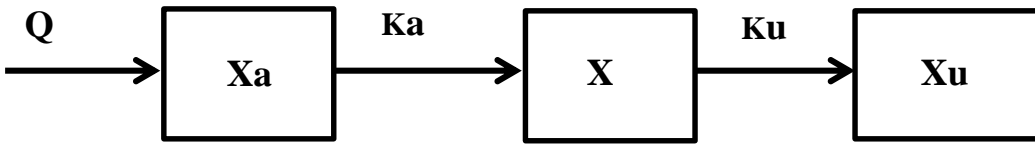
$$\bar{X}_{m1}(s + K1) = \frac{K_{m1} X_0}{(s + K)}$$

$$\bar{X}_{m1} = \frac{K_{m1} X_0}{(s + K1)(s + K)}$$

$$X_{m1} = \frac{K_{m1} X_0}{K1 - K} (e^{-K1t} - e^{Kt})$$

12. konsentrasi obat X/V_d dalam tubuh ketika obat diberikan secara oral oleh sistem pengiriman yang merupakan orde nol. Berapakah konsentrasi dalam tubuh pada kesetimbangan (t_∞).

dimana $K=K_u$



$$\frac{dX_a}{dt} = Q - K_a X_a$$

$$s\bar{X}_a - X_{a0} = \frac{Q}{s} - K_a \bar{X}_a$$

$$\bar{X}_{a0} = 0$$

$$s\bar{X}_a + K_a \bar{X}_a = \frac{Q}{s}$$

$$\bar{X}_a(s + K_a) = \frac{Q}{s}$$

$$\bar{X}_a = \frac{Q}{s(s + K_a)}$$

$$X_a = \frac{Q(1 - e^{-K_a t})}{K_a}$$

$$\frac{dX}{dt} = K_a X_a - KX$$

$$s\bar{X} - X_0 = K_a \bar{X}_a - K\bar{X}$$

$$\bar{X}_0 = 0$$

$$s\bar{X} + K\bar{X} = \frac{K_a Q}{s(s + K_a)}$$

$$\bar{X}(s + K) = \frac{K_a Q}{s(s + K_a)}$$

$$\bar{X} = \frac{K_a Q}{s(s + K_a)(s + K)}$$

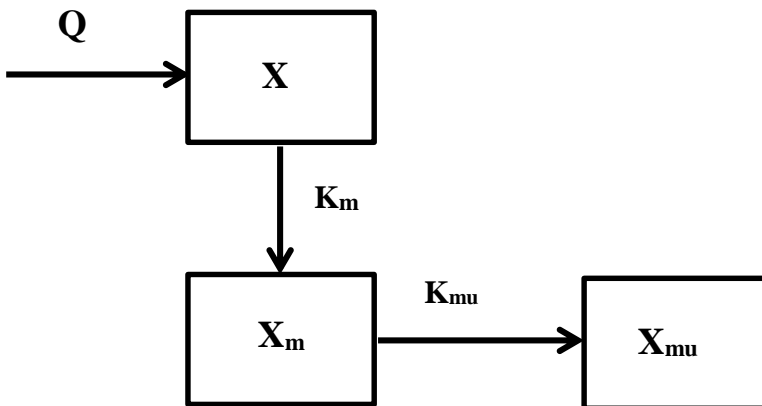
$$\bar{X} = \frac{K_a Q}{(K_a - K)} \left\{ \frac{(1 - e^{-Kt})}{K} - \frac{(1 - e^{-K_a t})}{K_a} \right\}$$

$$C = \frac{K_a Q}{(K_a - K)Vd} \left\{ \frac{(1 - e^{-Kt})}{K} - \frac{(1 - e^{-K_a t})}{K_a} \right\}$$

jika (t_{∞}), lalu $e^{-Kt} = 0$, maka $C = \frac{K_a Q}{(K_a - K)Vd} \left\{ \frac{1}{K} - \frac{1}{K_a} \right\}$ disederhanakan menjadi $C = \frac{Q}{KVd}$

13. metabolisme obat dalam tubuh X_m diberikan melalui infus IV dan bersamaan pada dosis IV bolus.

(asumsikan tidak ada ekskresi pada obat induk).dimana $K = K_m$ dan $K_1 = K_{mu}$



$$\frac{dX}{dt} = Q - KX$$

$$s\bar{X} - X_0 = \frac{Q}{s} - K\bar{X}$$

$$s\bar{X} + K\bar{X} = \frac{Q}{s}$$

$$\bar{X}(s + K) = \frac{Q}{s}$$

$$\bar{X} = \frac{Q}{s(s+K)}$$

$$\frac{dX_m}{dt} = K_m X - K1X_m$$

$$s\bar{X}_m - X_0 = K_m\bar{X} - K\bar{X}_m$$

$$s\bar{X}_m + K\bar{X}_m = K_m\bar{X}$$

$$\bar{X}_m(s+K1) = \frac{K_m Q}{s(s+K)}$$

$$\bar{X}_m = \frac{K_m Q}{s(s+K1)(s+K)}$$

$$X_m = \frac{K_m Q}{(K1-K)} \left\{ \frac{(1-e^{-K1t})}{K1} - \frac{(1-e^{-Kt})}{K} \right\}$$

IV Bolus

$$\frac{dX}{dt} = -KX$$

$$s\bar{X} - X_0 = -K\bar{X}$$

$$s\bar{X} + K\bar{X} = X_0$$

$$\bar{X}(s+K) = X_0$$

$$\bar{X} = \frac{X_0}{(s+K)}$$

$$\frac{dX_m}{dt} = K_m X - K1X_m$$

$$s\bar{X}_m - X_0 = K_m\bar{X} - K1\bar{X}_m$$

$$s\bar{X}_m + K1\bar{X}_m = K_m\bar{X}$$

$$\bar{X}_m(s + K1) = K_m\bar{X}$$

$$\bar{X}_m(s + K1) = \frac{K_m X_0}{s + K}$$

$$\bar{X}_m = \frac{K_m X_0}{(s + K1)(s + K)}$$

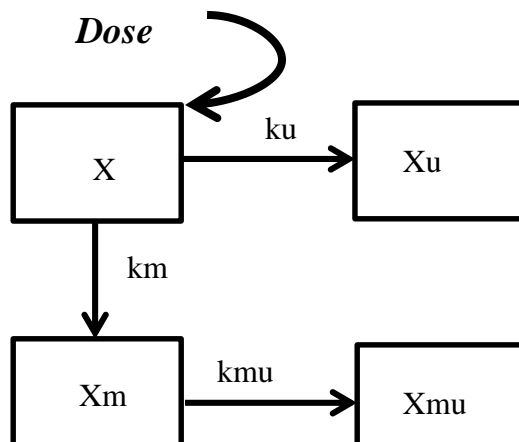
$$X_m = \frac{K_m X_0}{(K1 - K)} (e^{-Kt} - e^{-K1t})$$

maka

$$X_m = \left(\frac{K_m X_0}{(K1 - K)} (e^{-Kt} - e^{-K1t}) \right) + \frac{K_m Q}{(K1 - K)} \left\{ \frac{(1 - e^{-K1t})}{K1} - \frac{(1 - e^{-Kt})}{K} \right\}$$

14. dengan cara Transformasi Laplace, menemukan persamaan untuk nilai munculnya tracer dalam urin jika obat yang diberikan oleh bolus IV.

dimana $K = K_u + K_m$ dan $K1 = K_{mu}$



$$\frac{dX}{dt} = -K_u X - K_m X$$

$$s\bar{X}_m - X_0 = -K_u \bar{X} - K_m \bar{X}$$

$$s\bar{X} + K_u \bar{X} + K_m \bar{X} = X_0$$

$$\bar{X}(s + K_u + K_m) = X_0$$

$$(K_u + K_m) = K$$

$$\bar{X} = \frac{X_0}{(s + K)}$$

$$X = X_0 e^{-Kt}$$

$$\frac{dX_u}{dt} = K_m X = K_u (X_0 e^{-Kt})$$

$$\frac{dX_m}{dt} = K_m X - K_1 X_m$$

$$s\bar{X}_m - X_0 = K_m \bar{X} - K_1 \bar{X}_m$$

$$s\bar{X}_m + K_1 \bar{X}_m = \frac{K_m X_0}{s + K}$$

$$\bar{X}_m (s + K_1) = \frac{K_m X_0}{s + K}$$

$$\bar{X}_m = \frac{K_m X_0}{(s + K)(s + K_1)}$$

$$X_m = \frac{K_m X_0}{K - K_1} \{e^{-K_1 t} - e^{-K t}\}$$

$$\frac{dX_{mu}}{dt} = K_{mu} X_m = \frac{K_{mu} K_m X_0}{K - K_1} \{e^{-K_1 t} - e^{-K t}\}$$

$$\frac{dX_u}{dt} + \frac{dX_{mu}}{dt} = \left(K_u (X_0 t e^{-K t}) + \frac{K_{mu} K_m X_0}{(K - K_1)} \{e^{-K_1 t} - e^{-K t}\} \right)$$

BAB 3

Responden farmakologi

3.1 Responden Farmakologi

3.1.1 Persamaan Responden Hiperbolik

Deskripsi matematis dari teori pendudukan, dengan asumsi distribusi obat lengkap dan instan, menghasilkan

$$E = \frac{[D] E_{max}}{K_R + [D]} \quad (\text{persamaan 4 - 34})$$

Dimana E adalah intensitas responden farmakologi, E_{max} adalah nilai maksimum dicapai dari E, [D] adalah konsentrasi molar obat bebas di kompleks aktif dan K_R adalah disosiasi konstan kompleks obat-reseptor.

Jika E diplot terhadap [D] kurva hiperbolik akan menghasilkan; asymptote akan E_{max}

- a. Jika linear farmakokinetik bertahan pada konsentrasi molar obat gratis di situs aktif sebanding dengan konsentrasi plasma obat setelah keseimbangan telah ditetapkan. Oleh karena itu, sebidang E melawan C_p juga akan hiperbolik

- b. Karena massa obat dalam tubuh adalah $X = V \cdot C_p$, plot

$$E = m \cdot \ln x + b \quad (\text{persamaan 4 - 35})$$

3.1.2 HUBUNGAN ANTARA KONSENTRASI, WAKTU DAN RESPON

$$\frac{dR}{dt} = \frac{dR}{d \ln c} \cdot \frac{d \ln c}{dt} \quad (\text{persamaan 4 - 36})$$

$$\frac{dR}{d \ln c} = \frac{\frac{dR}{dt}}{\frac{d \ln c}{dt}} \quad (\text{persamaan 4 - 37})$$

$$\frac{d \ln c}{dt} = \frac{\frac{dR}{dt}}{\frac{dR}{d \ln c}} \quad (\text{Persamaan 4 - 38})$$

3.2 Perubahan Responden dengan Waktu

3.2.1 SATU - KOMPARTEMEN MODEL TERBUKA: INTRAVENA bolus INJECTION

$$X = X_0 e^{-Kt} = D e^{-Kt} \quad (\text{persamaan 4 - 39})$$

Atau

$$\ln(X) = \ln(D) - Kt \quad (\text{persamaan 4 - 40})$$

Mensubstitusi dua kali dari persamaan. 4-35 satu kali pada waktu t dan satu kali pada waktu nol

$$\frac{E - b}{m} = \frac{E_0}{m} - Kt \rightarrow E = E_0 - Rt \quad (\text{persamaan 4 - 41})$$

3.2.2 SATU - KOMPARTEMEN MODEL TERBUKA: INTRAVENA bolus INJECTION

3.2.3 JANGKA WAKTU RESPONDEN Farmakologi EFEKTIF (t_{dur})

Setelah kesetimbangan, telah didirikan ada konsentrasi plasma minimum di bawah ini yang tidak ada respon pada farmakologis terlihat; Konsentrasi ini $[(C_p)_{eff}$ or MEC.. Untuk sebuah suntikan bolus intravena, waktu untuk mencapai $(C_p)_{eff}$ is (t_{dur}).

$(C_p)_{eff} = (C_p)_0 e^{-Kt_{dur}}$ mengalikan dengan volume distribusi kita memperoleh

$$\ln(C_{eff}) = \ln(D) - Kt_{dur} \quad (\text{persamaan 4 - 42})$$

Susun kembali,

$$t_{dur} = \frac{\ln\left(\frac{D}{X_{eff}}\right)}{K} \quad (\text{persamaan 4 - 43})$$

Durasi responden pada farmakologis yang efektif sebanding dengan logaritma (natural) untuk dosis. penataan ulang kedua persamaan 4-42 resulin:

$$t_{dur} = \frac{\ln(Dose)}{K} - \frac{\ln(X_{eff})}{K} \quad (\text{persamaan 4 - 44})$$

3.2.4 Parameter farmakokinetik DARI RESPONDEN DATA

3.2.5 RESPONDEN YANG TERTUNDA

Jika obat tidak mendistribusikan instan ke semua jaringan tubuh (termasuk situs aktif), responden pada farmakologis tidak akan selalu paralel dengan konsentrasi obat dalam plasma. Dalam situasi seperti responden mungkin paralel pada massa obat diduga berada di kompartemen kedua (X_2), dan hence tampaknya "tertunda". Akhirnya, bagaimanapun, setelah kesetimbangan tercapai, respon akan sejajar pada konsentrasi plasma. Dalam kasus seperti itu, E sebanding dengan $\ln(X_2)$, maka, sebidang E terhadap X_1 (atau E melawan C_p) akan menunjukkan loop histeresis dengan waktu, yang paling terasa dalam sebuah infus intravena.

NONLINEAR (Michaelis - Menten) Kinetics

3.1 Michaelis – Menton Kinetics

Hal ini penting untuk mengenali metabolisme obat yang mengikuti Michaelis-Menten kinetika diberikan dalam persamaan berikut

NONLINEAR (Michaelis - Menton) Kinetics :

$$\frac{dC}{dT} = \frac{V_{max} \cdot C}{K_m + C} \quad (\text{persamaan 13 - 1})$$

Dimana C=konsentrasi obat

V_{max} = tingkat metabolisme maksimum oleh enzim

K_m = Michaelis - Menten konstan, konsentrasi kritis obat

Ketika konsentrasi obat sangat kecil dibandingkan dengan K_m , untuk persamaan M-M:

$$\frac{dC}{dT} = \frac{V_{max} \cdot C}{K_m} \quad (\text{persamaan 13 - 2})$$

Dan karena V_{max} dan K_m keduanya konstanta, Menghasilkan :

$$\frac{dC}{dT} = K \cdot C = K \cdot C^1 \quad (\text{persamaan 13 - 3})$$

Atau bahwa laju perubahan konsentrasi sebanding dengan konsentrasi obat untuk kekuatan pertama, i. e. kinetika orde pertama.

Ketika konsentrasi obat besar jika dibandingkan dengan K_m , persamaan M-M runtuh ke :

$$\frac{dC}{dT} = \frac{V_{max} \cdot C}{C} = V_{max} = K \cdot C^0 \quad (\text{persamaan 13 - 4})$$

Atau bahwa laju perubahan konsentrasi konstan atau sebanding dengan konsentrasi obat dengan daya nol ($C^0 = 1$), i.e. order ke nol kinetik.

Ketika konsentrasi dekat obat s dengan K_m , seluruh persamaan harus digunakan dan bukan hanya batas seperti yang ditunjukkan di atas.

Pada kondisi mapan, tingkat obat yang dimasukkan ke dalam tubuh sama dengan tingkat obat yang terbuang dari tubuh oleh enzim, sehingga :

$$Rate_{in} = \text{Daily dose} = \frac{f \cdot D}{\tau} = \frac{V_{max} \cdot C_{pss}}{K_m + C_{pss}} = Rate_{Out} \quad (\text{persamaan 13 - 5})$$

Dimana τ = one day

Susun kembali:

$$\text{multiply } (K + C_{pss}) \quad \text{DailyDose} \cdot K_m + \text{DailyDose} \cdot C_{pss} = V_{max} \cdot C_{pss} \quad (\text{persamaan 13 - 6})$$

$$Divide(C_{pss}) \left(\frac{DailyDose}{C_{pss}} \right) \cdot K_m + DailyDose = V_{max} \quad (\text{persamaan 13 - 7})$$

$$Rearanging \quad DailyDoses = V_{max} - \left(\frac{DailyDose}{C_{pss}} \right) \cdot K_m \quad (\text{persamaan 13 - 8})$$

dan:

$$\frac{DailyDoses}{C_{pss}} = \frac{\frac{mg}{day}}{\frac{mg}{L}} = \frac{L}{day} = Clearance \quad (\text{persamaan 13 - 9})$$

maka:

$$DailyDose = V_{max} - Clearance \cdot K_m \quad (\text{persamaan 13 - 10})$$

Dengan demikian, setiap hari sebanding dengan clearance, dan grafik Daily Dose vs Clearance akan menghasilkan garis lurus dengan intercept untuk V_{max} dan kemiringan K_m .

Contoh:

Pasien Anda adalah 90 Kg laki-laki dan Dr ingin mencapai CPS untuk 18 mg / L. sebelumnya pasien anda menerima dosis 400 mg / hari Dilantin Kapseals dan mencapai sebuah CPS 7,7 mg / L dan dosis 600 mg / hari untuk mencapai CPS untuk 15,3 mg / L. menemukan V_{max} , K_m dan dosis harian yang diperlukan untuk achieve tingkat darah yang diinginkan.

Pertama-tama Dilantin Kapseals berada pada Sodium Phenytoin and harus dikonversi ke Phenytion setara.

berat molekul Sodium Phenytion adalah 274,25 g / mol dan berat molekul Phenytion adalah 252,27 g / mol.

Jadi, dosis harian Phenytion dalam setiap kasus dihitung dengan

$$mgPhenytoin = mgSodiumPhenytion \cdot \frac{MolecularWeightPhenytion}{molecularWeightSodiumPhenytion}$$

(persamaan 13 - 11)

Jadi, Menghitung untuk clearance:

TABLE 4-2

Pasien	Dose Regimen 1	Dose Regimen 2
Daily Dose Sodium Phenyton(mg/day)	400	600
Daily Dose Phenytoin (mg/day)	368	552
Cpss	7.7	15.3
Clearance (L/day)	47.8	30.1

Menggunakan persamaan 13-10 dan dua rejimen dosis, kita memiliki dua persamaan dan dua variabel:

$$368 \frac{mg}{day} = V_{max} - K_m \cdot 47.8 \frac{L}{day} \quad (\text{persamaan 13 - 12})$$

Dan

$$552 \frac{mg}{day} = V_{max} - K_m \cdot 30.1 \frac{L}{day} \quad (\text{persamaan 13 - 13})$$

Pemecahan untuk K_m , kita memperoleh 10,4 mg / L dan $V_{max} = 865$ mg / hari.

Memanfaatkan K_m dan V_{max} yang diperoleh kita menemukan pada dosis harian yang dibutuhkan akan sbg berikut:

kmu

X