

Estimasi Parameter Data Biokinetik Aktivitas Terintegrasi Waktu dengan Menggunakan Fungsi Monoeksponensial

Parameters Estimation of Time-Integrated Activity Biokinetic Data using Monoexponential Function

Jaja Muhamad Jabar^{1,2}, Yeni Pertiwi¹, Nur Rahmah Hidayati³, Rini Shintawaty⁴, Freddy Haryanto¹, dan Idam Arif^{1*}

Received 30 April 2025

Accepted 14 July 2025

Published July 2025

¹Fisika Nuklir dan Biofis, Departemen Fisika, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Institut Teknologi Bandung, Bandung, 40132

²Prodi D3 Optometri, Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan (STIKes) Dharma Husada Bandung, Bandung, 40282

³Pusat Penelitian Teknologi Keselamatan, Metrologi dan Kualitas Nuklir, Badan Riset dan Inovasi Nasional (BRIN), Tangerang Selatan, 15314

⁴Departemen Kedokteran Nuklir dan Pencitraan Molekuler Rumah Sakit Umum Hasan Sadikin (RSHS), Bandung, 40161

Abstrak. Dalam radioterapi molekuler, akurasi dosimetri sangat bergantung pada perhitungan *Time-Integrated Activity Coefficient* (TIAC), sesuai rekomendasi *Medical Internal Radiation Dose* (MIRD). Keakuratan nilai TIAC diperoleh melalui *fitting* data dalam bentuk model fungsi matematis. Fungsi *fitting* akan merepresentasikan parameter farmakokinetik dari radiofarmaka berupa aktivitas radiofarmaka, peluruhan fisik, dan peluruhan biologis. Tujuan dari penelitian ini yaitu dilakukannya estimasi parameter aktivitas dan konstanta laju peluruhan biologis berdasarkan data biokinetik (fraksi aktivitas) terhadap waktu. Dilakukan *fitting* terhadap data biokinetik dengan menggunakan fungsi monoeksponensial *Sum of Exponential* (SoE) melalui simulasi MATLAB[®] 2020b dalam estimasi parameter aktivitas secara populasi (A_0) dan estimasi parameter populasi konstanta laju peluruhan biologis secara populasi (λ_0). Dilakukan juga uji regresi linearitas sederhana dalam estimasi parameter konstanta laju peluruhan biologis secara individu (λ) untuk setiap pasien. Hasil dari *fitting* diperoleh nilai A_0 dan λ_0 untuk setiap organ sebagai berikut: liver ($A_0 = 0,290$ dan $\lambda_0 = 0,02 \text{ jam}^{-1}$), parotis kanan ($A_0 = 0,05$ dan $\lambda_0 = 0,02 \text{ jam}^{-1}$), parotis kiri ($A_0 = 0,05$ dan $\lambda_0 = 0,02 \text{ jam}^{-1}$), ginjal kanan ($A_0 = 0,45$ dan $\lambda_0 = 0,02 \text{ jam}^{-1}$), ginjal kiri ($A_0 = 0,39$ dan $\lambda_0 = 0,02 \text{ jam}^{-1}$), dan bladder ($A_0 = 0,09$ dan $\lambda_0 = 0,03 \text{ jam}^{-1}$). Sedangkan dari uji regresi linearitas diperoleh nilai λ setiap organ dengan rentang nilai sebagai berikut: ginjal kanan ($0,015\text{--}0,036 \text{ jam}^{-1}$), liver ($0,009\text{--}0,032 \text{ jam}^{-1}$), ginjal kiri ($0,017\text{--}0,032 \text{ jam}^{-1}$), parotis kanan ($0,014\text{--}0,035 \text{ jam}^{-1}$), parotis kiri ($0,014\text{--}0,034 \text{ jam}^{-1}$), dan bladder ($0,010\text{--}0,047 \text{ jam}^{-1}$). Berdasarkan hasil ini dapat disimpulkan bahwa penerapan *fitting* fungsi monoeksponensial dan uji regresi linearitas sederhana efektif dalam mengestimasi parameter baik secara populasi maupun secara individu.

Abstract. In molecular radiotherapy, dosimetry accuracy is highly dependent on the calculation of the *Time-Integrated Activity Coefficient* (TIAC), as recommended by the *Medical Internal Radiation Dose* (MIRD). The accuracy of the TIAC value is obtained using data fitting in the form of a mathematical function model. The fitting function represents the pharmacokinetic parameters of the radiopharmaceutical in the form of radiopharmaceutical activity, physical decay, and biological decay. The aim of this study is to estimate parameters of activity and biological decay rate constants based on biokinetic data (activity fraction) against time. Fitting of biokinetic data was performed using the *sum of exponential* (SoE) monoexponential function with a MATLAB[®] 2020b simulation to estimate the activity parameter (A_0) and the biological decay rate constant parameter (λ_0) of the population. A simplified linearity regression test was also performed to estimate the biological decay rate constant parameter (λ) individually for each patient. The results of the fitting obtained the values of A_0 and λ_0 for each organ as follows: liver ($A_0 = 0.290$ and $\lambda_0 = 0.02 \text{ h}^{-1}$), right parotid ($A_0 = 0.05$ and $\lambda_0 = 0.02 \text{ h}^{-1}$), left parotid ($A_0 = 0.05$ and $\lambda_0 = 0.02 \text{ h}^{-1}$), right kidney ($A_0 = 0.45$ and $\lambda_0 = 0.02 \text{ h}^{-1}$), left kidney ($A_0 = 0.39$ and $\lambda_0 = 0.02 \text{ h}^{-1}$) and bladder ($A_0 = 0.09$ and $\lambda_0 = 0.03 \text{ h}^{-1}$). From the linear regression test, the λ values from the fastest to the latest decay range were obtained for the organs: right kidney ($0.015\text{--}0.036 \text{ h}^{-1}$), liver ($0.009\text{--}0.032 \text{ h}^{-1}$), left kidney ($0.017\text{--}0.032 \text{ h}^{-1}$), right parotid gland ($0.014\text{--}0.035 \text{ h}^{-1}$), left parotid gland ($0.014\text{--}0.034 \text{ h}^{-1}$) and bladder ($0.010\text{--}0.047 \text{ h}^{-1}$). Based on this result, it can be concluded that using a monoexponential function to fit and perform a simple linear regression test is effective in estimating parameters in both the population and individuals.

Keywords: Molecular Radiotherapy, TIAC, MIRD, fitting function, SoE

Pendahuluan

Radioterapi merupakan teknik pengobatan yang menggunakan radiasi pengion atau radionuklida dengan cara mematikan atau menghancurkan inti sel kanker atau tumor. Dalam pelaksanaannya, pengobatan dengan radioterapi

molekuler memerlukan suatu *treatment planning* yang akurat untuk memperhitungkan dosis serap (dosimetri) agar meminimalkan toksisitas pada *organ-at-risk* (OAR) dan memaksimalkan kerusakan pada jaringan kanker atau tumor (Hardiansyah et al., 2022). *Treatment planning* yang akurat akan membantu dalam memberikan informasi yang dibutuhkan bagi praktisi medis, terkhusus dokter, dalam mengoptimalkan jumlah aktivitas radionuklida (dosis) yang akan diberikan saat pre-terapi (Hartmann Siantar et al., 2002). Namun dalam prakteknya, perhitungan dosimetri pada radioterapi molekuler masih dilakukan dengan metode *fixed dose*. Metode ini memiliki tingkat *error* yang besar dikarenakan tidak memperhitungkan kondisi fisiologis yang berbeda-beda pada setiap individu pasien di mana hal ini dapat menyebabkan buruknya tingkat akurasi pengobatan yang dilakukan sehingga kegagalan yang berakibat fatal pada pasien (Hardiansyah et al., 2016).

Terdapat suatu metode umum yang digunakan untuk mengoptimalkan dosimetri yang diformulasikan oleh *Medical Internal Radiation Dose* (MIRD) (Siegel et al., 1999). Berdasarkan MIRD, terdapat dua parameter yang dapat dioptimalkan dalam perhitungan dosimetri yaitu: optimalisasi nilai *Time-Integrated Activity Coefficients* (TIAC) dan optimalisasi nilai *S-value* (Bolch et al., 2009). Nilai TIAC menunjukkan waktu tinggal zat radiofarmaka di dalam organ, sedangkan nilai *S-value* menunjukkan fraksi dosis dari zat radiofarmaka yang bergantung pada peluruhan fisis dan geometri organ. Berdasarkan hasil sebuah studi menunjukkan bahwa perhitungan dosimetri dipengaruhi sekitar 90% oleh nilai TIAC dan sekitar 10% oleh nilai *S-Value* (Zvereva et al., 2018). Sehingga, dapat kita ketahui bahwa keakuratan perhitungan nilai TIAC menjadi hal penting dalam perhitungan dosimetri.

Perhitungan nilai TIAC akan bergantung pada fungsi *fitting* yang digunakan untuk menggambarkan data biokinetik secara objektif. Fungsi *fitting* dimodelkan dengan fungsi matematis dalam bentuk persamaan eksponensial (Hardiansyah et al., 2021). Setiap fungsi *fitting* akan merepresentasikan estimasi parameter farmakokinetik dari radiofarmaka berupa aktivitas radiofarmaka, peluruhan fisik, dan peluruhan biologis (Kletting et al., 2013). Estimasi parameter akan berpengaruh terhadap perhitungan nilai TIAC. Beberapa studi yang telah dilakukan menunjukkan penerapan fungsi *fitting* pada terapi radionuklida reseptor peptida (PRRT) (Hardiansyah et al., 2016), terapi Lu-PSMA (Rinscheid et al., 2020) dan terapi ^{131}I (Hänscheid et al., 2011) dapat meningkatkan perhitungan TIAC. Namun penerapan metode *fitting* terkadang tidak menggambarkan semua data biokinetik pasien, hal ini dapat mempengaruhi estimasi parameter (Madsen et al., 2018). Diperlukan suatu model *fitting* yang dapat menggambarkan data biokinetik pasien secara utuh, salah satunya yaitu pemodelan *non-linear mixed effect* (NLME). Penelitian ini bertujuan untuk mengestimasi parameter aktivitas dan konstanta laju peluruhan biologis berdasarkan data biokinetik terhadap waktu dengan *fitting* fungsi monoeksponensial. Novelty dalam penelitian ini diterapkan model NLME dalam estimasi parameter fraksi aktivitas secara populasi (A_0) dan konstanta laju peluruhan biologis secara populasi (λ_0). NLME merupakan model berbasis populasi yang dapat meningkatkan rasio data farmakokinetik dengan parameter yang diestimasi (Hardiansyah, Riana, Eiber, et al., 2023). Disamping itu dilakukan uji regresi linearitas sederhana untuk mengestimasi konstanta laju peluruhan biologis secara individu (λ). Estimasi parameter ini dilakukan terhadap data biokinetik enam organ untuk lima pasien dari 5 pasien yaitu: liver, parotis kanan, parotis kiri, ginjal kanan, ginjal kiri, dan bladder.

Metodologi

1. Data biokinetik

Dalam penelitian ini digunakan data biokinetik hasil citra (*imaging*) yang dinyatakan dalam bentuk fraksi aktivitas untuk setiap titik waktu pengukuran citra $t_1 = 4$ jam, $t_2 = 24$ jam, dan $t_3 = 48$ jam. Fraksi aktivitas merupakan perbandingan nilai aktivitas radiofarmaka pada titik waktu citra ($A(t)$) terhadap nilai aktivitas yang di injeksikan (A) (%IA = %Injection Activity). Adapun teknik pencitraan yang digunakan adalah planar kamera gamma. Sedangkan untuk jenis radiofarmaka yang digunakan yaitu ^{177}Lu PSMA dengan konstanta laju peluruhan fisis $4,3 \times 10^{-3} \text{ jam}^{-1}$ (Hardiansyah et al., 2022). Data biokinetik dari enam organ untuk lima pasien seperti disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1 Data fraksi aktivitas (%IA) untuk setiap waktu pengukuran citra dari 6 organ untuk 5 Pasien

Pasien ke-	t (jam)	Liver A(t)/A (%IA)	Parotis Kanan A(t)/A (%IA)	Parotis Kiri A(t)/A (%IA)	Ginjal Kanan A(t)/A (%IA)	Ginjal Kiri A(t)/A (%IA)	Bladder A(t)/A (%IA)
P1	$t_1 = 4$	0,305	0,057	0,049	0,461	0,423	0,148
	$t_2 = 24$	0,126	0,030	0,025	0,200	0,221	0,030
	$t_3 = 48$	0,060	0,012	0,010	0,079	0,087	0,030
P2	$t_1 = 4$	0,177	0,056	0,035	0,437	0,439	0,050
	$t_2 = 24$	0,128	0,023	0,017	0,347	0,273	0,008
	$t_3 = 48$	0,082	0,010	0,008	0,146	0,124	0,005
P3	$t_1 = 4$	0,296	0,035	0,033	0,437	0,426	0,081
	$t_2 = 24$	0,114	0,015	0,014	0,371	0,247	0,028
	$t_3 = 48$	0,058	0,008	0,006	0,158	0,125	0,013
P4	$t_1 = 4$	0,319	0,058	0,058	0,312	0,318	0,080

	t2= 24	0,197	0,037	0,036	0,187	0,197	0,019
	t3= 48	0,155	0,026	0,026	0,130	0,124	0,016
	t1= 4	0,293	0,041	0,048	0,214	0,249	0,109
P5	t2= 24	0,187	0,022	0,027	0,199	0,058	0,047
	t3= 48	0,161	0,014	0,018	0,084	0,072	0,056

2. Fungsi *fitting*

Dilakukan fungsi *fitting* terhadap data biokinetik dengan menggunakan fungsi *Sum of Exponential* (SoE). Fungsi SoE merupakan solusi matematis dari model kompartemen yang menggambarkan pergerakan radiofarmaka dalam organ, sehingga fungsi ini sering digunakan untuk *fitting* data biokinetik dalam radioterapi molekuler. Tujuan dari dilakukannya metode *fitting* ini untuk menggambarkan data biokinetik secara objektif dari zat radiofarmaka (fraksi aktivitas) dari setiap organ. Hasil dari *fitting* merupakan estimasi parameter populasi yang menunjukkan nilai rata-rata dalam populasi. *Fitting* fungsi SoE yang digunakan dalam penelitian ini fungsi monoeksponensial (Hardiansyah, Riana, Beer, et al., 2023):

$$f_2(t) = A(t) = A_0 e^{-(\lambda_0 + \lambda_{phys})t} \quad (1)$$

Dimana: f = fungsi, 2 = jumlah parameter yang diestimasi, A_0 = parameter populasi fraksi aktivitas (%IA) hasil estimasi, λ_0 = parameter populasi konstanta laju peluruhan biologis (jam^{-1}) hasil estimasi, dan t = waktu (jam).

Berdasarkan Persamaan 1 dapat kita ketahui bahwa terdapat dua parameter yang diestimasi yaitu parameter A_0 dan λ_0 . Sedangkan λ_{phys} merupakan parameter konstanta laju peluruhan fisis radiofarmaka ^{177}Lu PSMA (*Prostate Specific Membrane Antigen*). Dilakukan *fitting* fungsi monoeksponensial, hal ini didasarkan pada pola data biokinetik yang digunakan dalam penelitian.

3. Model *Non-Linear Mixed Effect* (NLME)

Model *Non-Linear Mixed-Effects* (NLME) merupakan suatu model yang digunakan pada farmakokinetik untuk mempelajari proses farmakologis dalam tubuh setelah pemberian obat yang mencirikan disposisi obat (absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi) (Drikvandi, 2017). NLME adalah salah satu metode populasi yang dapat menggambarkan variabilitas interindividual dan variabilitas intraindividual (Tornøe et al., 2004). Permodelan dengan NLME sangat berguna dalam menganalisis data nonlinear (Hashimoto et al., 1993). Analisis populasi menggunakan pemodelan NLME telah terbukti bermanfaat dalam menganalisis data yang berjumlah banyak (Graves & Chang, 1990).

Terdapat dua jenis parameter yang diestimasi pada proses pemodelan metode populasi yang disebut *mixed effect modelling*. Parameter tersebut terdiri dari *fixed effect* dan *random effect* (Hardiansyah et al., 2022). *Fixed-effect* merupakan nilai rata-rata atau mean parameter yang diestimasi dalam populasi, sedangkan *random-effect* merupakan standar deviasi dari parameter pada suatu populasi (Jackson & Rosenbaum, 1998). Simulasi dari fungsi *fitting* dengan model NLME pada penelitian ini dilakukan dengan menggunakan *software* MATLAB® 2020b.

4. Analisa Data

Analisa terhadap *fitting* fungsi monoeksponensial dengan model NLME dilakukan secara kualitatif dan kuantitatif. Secara kualitatif, analisa dilakukan berdasarkan visualisasi grafik melalui pengamatan seberapa baik garis yang terbentuk dalam menggambarkan data biokinetik pasien. Sedangkan secara kuantitatif, analisa dilakukan berdasarkan nilai *Coefficient of Variation* (CV) untuk melihat tingkat presisi estimasi parameter populasi hasil *fitting*. Nilai CV merupakan rasio antara simpangan baku dan nilai rata-rata, dikatakan presisi apabila nilai CV kurang dari 25%, sedangkan nilai maksimum CV yang masih dapat diterima (*acceptable*) adalah kurang dari 50% (Bonate, 2006). Penentuan nilai CV ditunjukkan berdasarkan Persamaan 2.

$$\%CV = \sqrt{\exp(\omega^2) - 1} \times 100\% \quad (2)$$

Dimana ω menunjukkan nilai standar error dari nilai estimasi parameter populasi *fixed-effect*.

5. Uji Regresi Linearitas

Selain dilakukan estimasi parameter populasi (A_0 dan λ_0), dilakukan juga estimasi parameter konstanta laju peluruhan biologis individu (λ) melalui uji regresi linearitas. Dalam penelitian dilakukan uji regresi linier sederhana merupakan metode analisis data dalam memprediksi parameter yang tidak diketahui berdasarkan data lain yang diketahui (Kaestria, n.d.). Adapun yang dimaksud parameter yang tidak diketahui dalam penelitian ini adalah estimasi parameter λ merupakan parameter individu setiap pasien dalam menggambarkan pergerakan radiofarmaka dari setiap organ. Uji regresi linearitas ini dilakukan berdasarkan hubungan nilai *logaritma natural* ($\ln$) fraksi aktivitas (%IA)

pasien terhadap titik waktu pengukuran citra t1, t2, dan t3. Hubungan tersebut diturunkan berdasarkan persamaan sebagai berikut:

$$f_2(t) = A(t) = A e^{-(\lambda + \lambda_{phys})t} \quad (3)$$

$$\frac{A(t)}{A} = e^{-(\lambda + \lambda_{phys})t} \quad (4)$$

$$\ln \frac{A(t)}{A} = -(\lambda + \lambda_{phys})t \quad (5)$$

Dari grafik linearitas ini, ditentukan nilai gradien kemiringan (m) berdasarkan hubungan seperti berikut:

$$y = mx \quad (6)$$

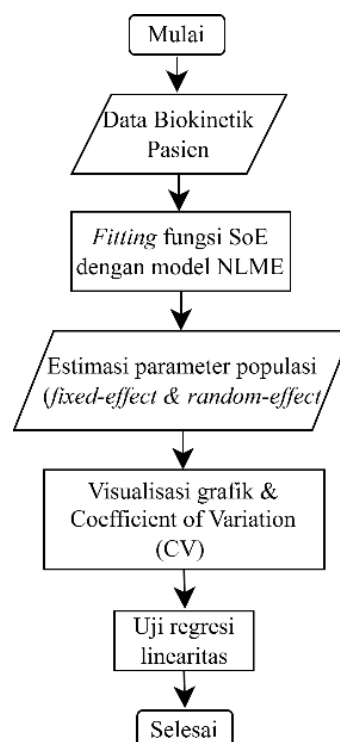
$$m = \frac{y}{x} \quad (7)$$

Dimana: $y = \ln \frac{A(t)}{A}$, $x = t$, dan m adalah nilai dari $-(\lambda + \lambda_{phys})$ yang ditentukan nilainya berdasarkan kemiringan grafik.

Dalam penelitian ini dilakukan juga penentuan nilai koefisien determinasi (R^2) namun tidak dilakukan *least square method*. Hal ini dilakukan mengingat tujuan regresi linearitas pada penelitian ini untuk mengestimasi parameter λ bukan untuk menentukan garis linear yang paling mendekati semua titik data. Adapun penentuan nilai koefisien determinasi (R^2) model regresi linear, sesuai Persamaan 8 berikut:

$$R^2 = 1 - \frac{\sum (y_i - y_{i \text{ prediksi}})^2}{\sum (y_i - \bar{y})^2} \quad (8)$$

Nilai koefisien determinasi (R^2) menunjukkan seberapa besar variabel independen dalam model regresi dapat menjelaskan variasi variabel dependen. Nilai R^2 berkisar antara 0 dan 1, semakin dekat ke nilai 1, maka model fungsi yang digunakan dapat menggambarkan data (Ghozali, 2019). Terkait diagram alur dari penelitian ini disajikan pada Gambar 1 berikut.



Gambar 1 Diagram alur penelitian estimasi parameter data biokinetik dengan fungsi *fitting* SoE monoeksponensial

Hasil dan Pembahasan

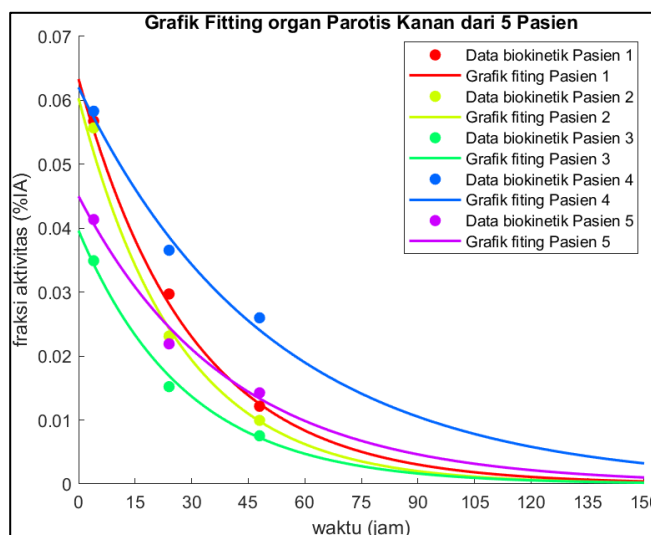
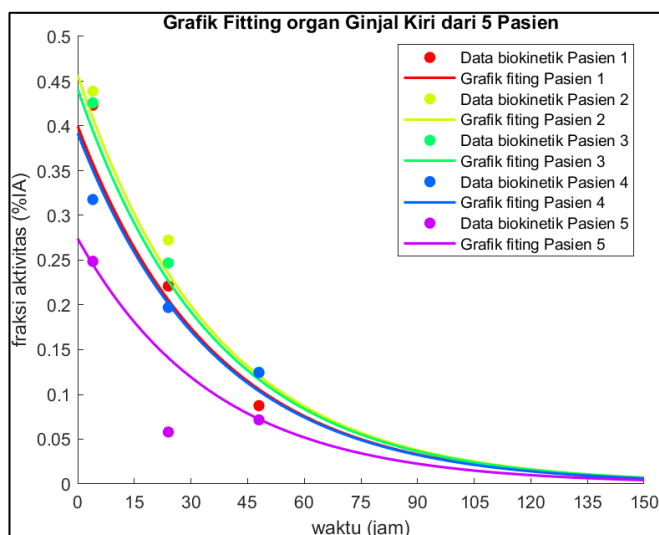
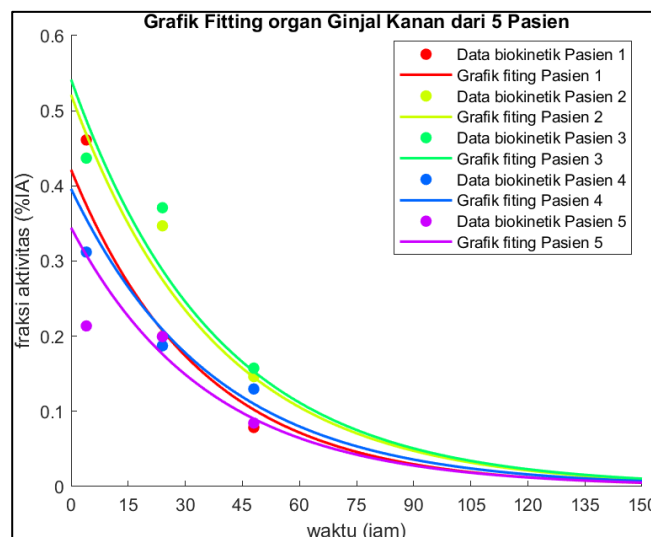
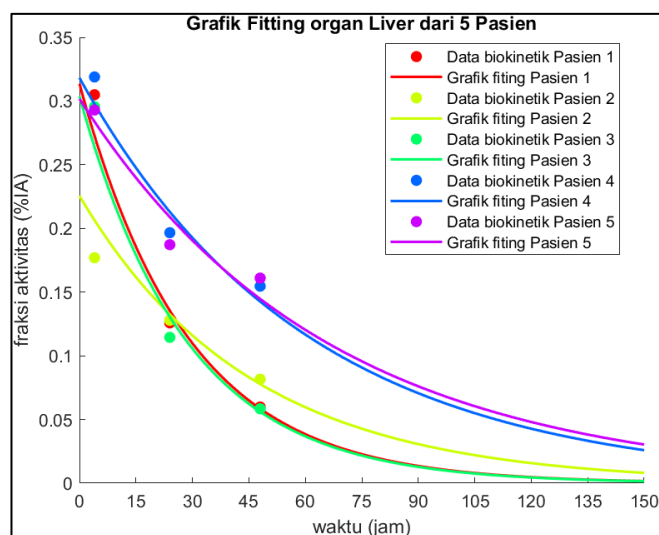
1. Hasil *Fitting* Fungsi Monoeksponensial

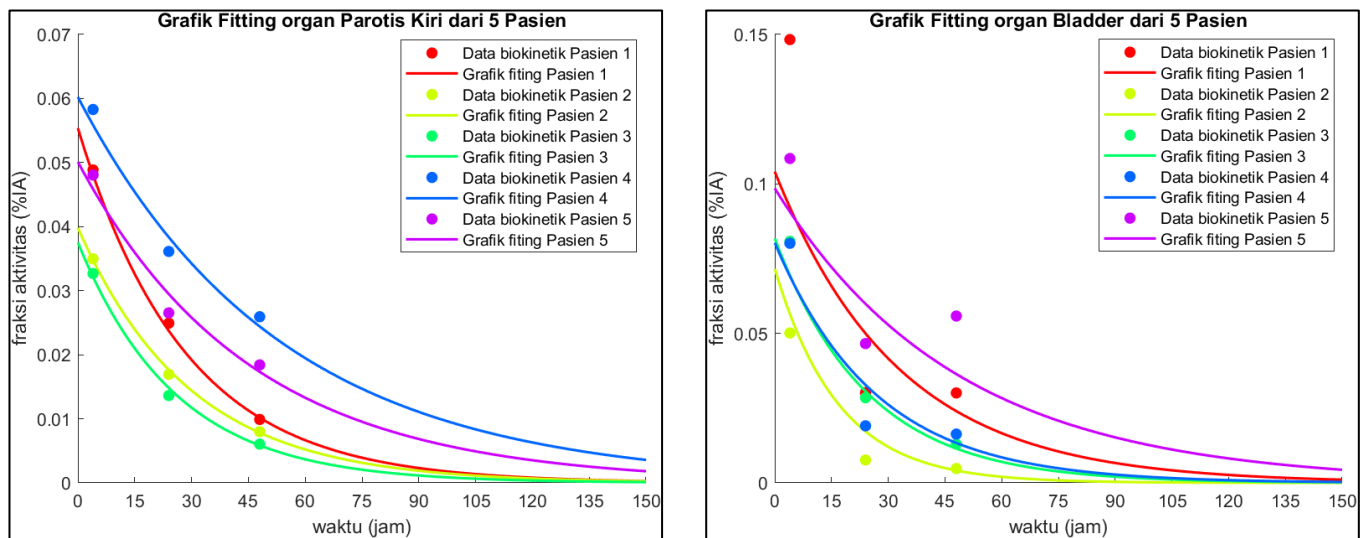
Dari hasil *fitting* fungsi monoeksponensial dengan menggunakan *software* MATLAB® 2020b dihasilkan estimasi parameter populasi data biokinetik (A_0 dan λ_0), seperti ditunjukkan pada Tabel 2.

Tabel 2 Nilai Parameter Populasi hasil *fitting* fungsi monoeksponensial untuk Setiap Organ

Organ	Parameter	CV (%)
Liver	A_0 (%ID)	0,29
	λ_0 (jam ⁻¹)	8,86
Parotis Kanan	A_0 (%ID)	0,05
	λ_0 (jam ⁻¹)	9,99
Parotis Kiri	A_0 (%ID)	0,05
	λ_0 (jam ⁻¹)	15,24
Ginjal Kanan	A_0 (%ID)	0,45
	λ_0 (jam ⁻¹)	9,42
Ginjal Kiri	A_0 (%ID)	0,05
	λ_0 (jam ⁻¹)	17,40
Ginjal Kiri	A_0 (%ID)	0,39
	λ_0 (jam ⁻¹)	13,08
Ginjal Kiri	A_0 (%ID)	0,02
	λ_0 (jam ⁻¹)	13,70
Bladder	A_0 (%ID)	0,39
	λ_0 (jam ⁻¹)	13,37
Bladder	A_0 (%ID)	0,09
	λ_0 (jam ⁻¹)	19,85
Bladder	A_0 (%ID)	0,03
	λ_0 (jam ⁻¹)	29,26

Sedangkan hasil visualisasi grafik *fitting* fungsi SoE $f_2(t)$ dari untuk semua pasien pada setiap organ seperti disajikan pada Gambar 2 berikut.





Gambar 2 Grafik fraksi aktivitas (%IA) terhadap waktu dengan *fitting* fungsi monoeksponensial setiap pasien pada masing-masing organ

Dari Tabel 2, dapat kita ketahui dengan *fitting* fungsi monoeksponensial menggunakan model NLME, diperoleh nilai estimasi parameter populasi A_0 dan λ_0 untuk setiap organ, seperti berikut: liver ($A_0 = 0,290$ dan $\lambda_0 = 0,02 \text{ jam}^{-1}$), parotis kanan ($A_0 = 0,05$ dan $\lambda_0 = 0,02 \text{ jam}^{-1}$), parotis kiri ($A_0 = 0,05$ dan $\lambda_0 = 0,02 \text{ jam}^{-1}$), ginjal kanan ($A_0 = 0,45$ dan $\lambda_0 = 0,02 \text{ jam}^{-1}$), ginjal kiri ($A_0 = 0,39$ dan $\lambda_0 = 0,02 \text{ jam}^{-1}$), dan bladder ($A_0 = 0,09$ dan $\lambda_0 = 0,03 \text{ jam}^{-1}$). Disamping itu berdasarkan nilai CV dari semua parameter yang diestimasi menunjukkan nilai $<50\%$ dan nilai tersebut *acceptable* (Bonate, 2006). Hasil ini menunjukkan bahwa fungsi monoeksponensial yang digunakan dalam *fitting* fungsi dapat diterima dalam menggambarkan data biokinetik (fraksi aktivitas) pasien untuk mengestimasi parameter populasi A_0 dan λ_0 . Sedangkan berdasarkan visualisasi grafik hasil *fitting* yang ditunjukkan pada Gambar 2, dapat kita ketahui bahwa untuk organ parotis kiri maupun parotis kanan penerapan fungsi monoeksponensial dapat menggambarkan data biokinetik pasien dengan baik. Hal ini dapat dilihat dari banyaknya titik-titik data yang dilewati grafik fungsi. Namun untuk organ bladder terdapat beberapa titik data yang tidak dilewati grafik fungsi bahkan terdapat titik data yang jauh diluar garis. Meskipun begitu secara keseluruhan dari semua organ, grafik fungsi monoeksponensial dapat menggambarkan data biokinetik untuk setiap pasien, dilihat berdasarkan banyaknya titik-titik data dilewati atau dekat sekitar garis grafik dari setiap pasien.

2. Hasil Uji Regresi Linearitas

Dari hasil uji regresi linearitas, diperoleh nilai parameter individu konstanta laju peluruhan biologis (λ) dari setiap pasien untuk semua organ yang diteliti, seperti yang disajikan pada Tabel 3 berikut.

Tabel 3 Parameter Individu Konstanta Laju Peluruhan Biologis (λ) Setiap Organ dari masing-masing pasien

Pasien ke -	$\lambda \text{ (jam}^{-1}\text{)}$					
	Liver	Parotis Kanan	Parotis Kiri	Ginjal Kanan	Ginjal Kiri	Bladder
P1	0,032	0,031	0,032	0,036	0,032	0,031
P2	0,014	0,035	0,029	0,021	0,025	0,047
P3	0,032	0,029	0,034	0,019	0,024	0,037
P4	0,013	0,014	0,014	0,015	0,017	0,031
P5	0,009	0,020	0,018	0,017	0,023	0,010

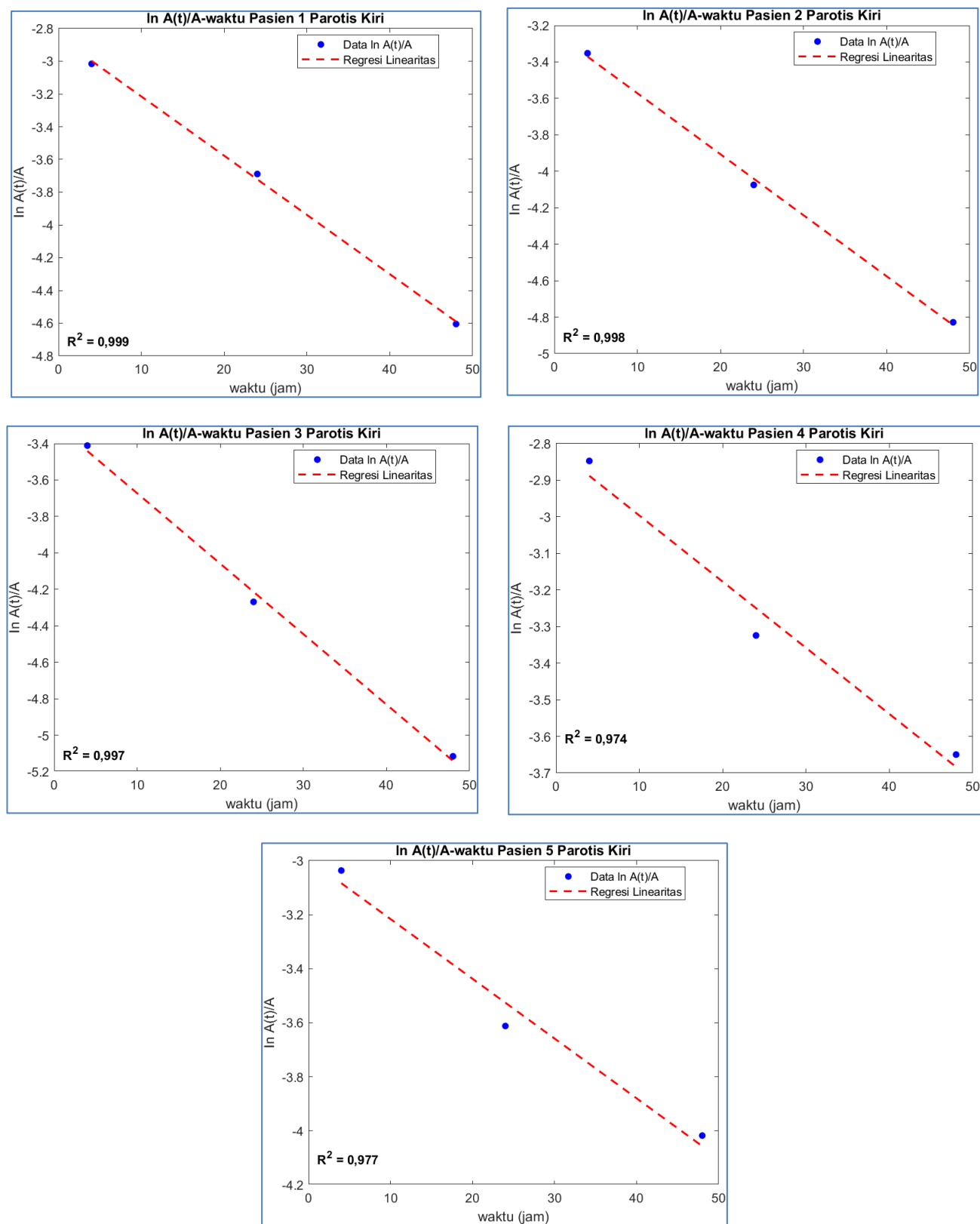
Sedangkan untuk nilai koefisien determinasi (R^2) dari regresi linearitas dari setiap organ untuk masing-masing pasien seperti disajikan pada Tabel 4 berikut.

Tabel 4 Koefisien Determinasi Regresi Linearitas $\ln(A(t)/A)$ terhadap Waktu untuk setiap organ pada semua pasien

Pasien ke -	Koefisien Determinasi (R^2)					
	Liver	Parotis Kanan	Parotis Kiri	Ginjal Kanan	Ginjal Kiri	Bladder
P1	0,994	0,998	0,999	1,000	0,997	0,703

P2	0,996	0,995	0,998	0,929	0,992	0,861
P3	0,977	0,981	0,997	0,901	1,000	0,979
P4	0,964	0,985	0,974	0,978	0,996	0,788
P5	0,917	0,979	0,977	0,847	0,571	0,511

Dan sebagai contoh dari visualisasi grafik regresi linearitas diambil grafik regresi linearitas dari organ parotis kiri untuk semua pasien seperti disajikan pada Gambar 3 berikut.



Gambar 3 Contoh grafik regresi linearitas $\ln A(t)/A$ terhadap waktu pada organ parotis kiri untuk setiap pasien

Dari Tabel 3 dapat kita ketahui bahwa estimasi parameter konstanta laju peluruhan biologis individu (λ) menunjukkan bahwa untuk pasien P1 dan P3 memiliki konstanta laju peluruhan biologis yang relatif tinggi hampir pada semua organ, terutama di organ liver dan ginjal. Sedangkan untuk pasien P5 memiliki konstanta laju peluruhan biologis relatif lebih lambat untuk semua organ terutama di organ liver dan bladder. Adapun rentang nilai parameter λ ini dari terkecil sampai terbesar pada setiap organ adalah sebagai berikut: liver (0,009–0,032 jam⁻¹), parotis kanan (0,014–0,035 jam⁻¹), parotis kiri (0,014–0,034 jam⁻¹), organ ginjal kanan (0,015–0,036 jam⁻¹), ginjal kiri (0,017–0,032 jam⁻¹), dan bladder (0,010–0,047 jam⁻¹). Nilai rentang ini jika dibandingkan dengan nilai literatur jauh berbeda, dimana berdasarkan literatur untuk organ liver (0,003–0,0138 jam⁻¹), parotis (0,022 jam⁻¹), ginjal (0,05–0,12 jam⁻¹), dan bladder (0,125 jam⁻¹) (Shargel & B.C. Yu, 2016).

Sedangkan dari nilai koefisien determinasi pada Tabel 4 dapat kita ketahui bahwa diperoleh nilai R^2 yang bervariasi. Nilai R^2 menunjukkan nilai yang mendekati 1 pada pasien P1, P2, P3, dan P4 untuk organ liver, parotis kanan, parotis kiri, ginjal kanan, dan ginjal kiri ($\geq 0,901$). Sementara itu, untuk pasien P5, nilai R^2 yang tinggi terlihat pada organ liver, parotis kanan, parotis kiri, dan ginjal kanan. Untuk organ bladder, hanya pada pasien P3 yang memiliki nilai R^2 tinggi dengan nilai mendekati 1 yaitu 0,979. Nilai R^2 yang lebih kecil ditunjukkan pada organ ginjal kiri (0,571) dan bladder (0,511) yang dimiliki pasien P5. Koefisien determinasi (R^2) merepresentasikan seberapa baik model regresi linearitas dalam menggambarkan hubungan antara waktu dan aktivitas radioaktif dalam organ. Nilai R^2 mendekati 1 menunjukkan kecocokan model yang sangat baik, sementara nilai yang jauh lebih rendah menunjukkan adanya deviasi atau ketidaksesuaian antara data aktual dan model linier (Kaestria, n.d.). Adapun dalam penelitian ini diperoleh nilai R^2 yang bervariasi menunjukkan bahwa meskipun sebagian besar organ dapat dimodelkan dengan baik menggunakan regresi linearitas, namun masih terdapat organ yang masih dipengaruhi oleh faktor fisiologis dalam proses ekskresi zat radioaktif.

Meskipun penelitian kami dalam mengestimasi parameter secara populasi maupun secara individu masih terdapat nilai parameter yang jauh dari literatur untuk beberapa organ tertentu pada pasien tertentu. Adanya perbedaan ini disebabkan dengan keterbatasan data biokinetik pasien yang digunakan dalam penelitian. Data yang terbatas dapat mempengaruhi rasio data farmakokinetik dengan parameter yang diestimasi (Hardiansyah, Riana, Eiber, et al., 2023). Namun dalam penelitian kami dengan diterapkannya model NLME dalam *fitting* fungsi monoeksponensial dapat diterima dengan baik untuk mengestimasi parameter secara populasi. Begitu juga dengan metode uji regresi linearitas dalam mengestimasi parameter secara individu dapat diterima dengan baik pula yang ditunjukkan dengan nilai koefisien determinasi yang tinggi mendekati 1.

Hasil penelitian kami ini, sejauh ini belum bisa dijadikan acuan dalam menyusun suatu *software* perhitungan dosimetri untuk radioterapi molekuler khususnya di Indonesia, mengingat keterbatasan data. Tetapi hasil penelitian kami dapat dijadikan sebagai informasi dalam mengestimasi parameter konstanta laju peluruhan biologis yang menunjukkan seberapa cepat suatu organ dalam mengeliminasi zat radiofarmaka dalam organ. Parameter ini sangat penting dalam mempertimbangkan dosimetri di kedokteran nuklir, sebagai contoh pasien dengan laju peluruhan biologis yang rendah mungkin memerlukan penyesuaian dosis atau pengawasan yang lebih ketat, karena ekskresi zat radioaktivitas dari dalam tubuh akan lebih lambat yang dapat meningkatkan faktor risiko paparan radiasi terhadap organ.

Kesimpulan

Berdasarkan hasil yang kami peroleh dan dilakukan pembahasan terhadap hasil, maka dapat kami simpulkan bahwa penerapan *fitting* fungsi monoeksponensial dapat diterima dengan baik dalam mengestimasi parameter secara populasi dengan menerapkan model NLME. Dan untuk estimasi parameter secara individu dapat dilakukan dengan uji regresi linearitas dengan baik, hal ini ditunjukkan dengan nilai koefisien determinasi yang secara keseluruhan mendekati nilai 1. Koefisien determinasi 1 menunjukkan bahwa uji regresi linearitas yang dilakukan dapat menggambarkan data biokinetik dengan baik. Disamping itu mengingat data yang digunakan merupakan hasil planar kamera gamma, diperlukan validasi data yang lebih lanjut agar dihasilkan estimasi parameter yang lebih akurat.

Referensi

- Bolch, W. E., Eckerman, K. F., Sgouros, G., & Thomas, S. R. (2009). MIRD pamphlet No. 21: A generalized schema for radiopharmaceutical dosimetry--standardization of nomenclature. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, 50(3), 477–484. <https://doi.org/10.2967/jnumed.108.056036>
- Bonate, P. L. (2006). *Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling and simulation*. Springer.
- Drikvandi, R. (2017). Nonlinear mixed-effects models for pharmacokinetic data analysis: Assessment of the random-effects distribution. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, 44(3), 223–232. <https://doi.org/10.1007/s10928-017-9510-8>
- Ghozali, I. (2019). *Aplikasi Analisis Multivariate Dengan Program IBM SPSS 23* (8th ed.). Badan Penerbit Universitas Diponegoro.
- Graves, D. A., & Chang, I. H. (1990). Application of NONMEM to routine bioavailability data. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, 18(2), 145–160. <https://doi.org/10.1007/BF01063557>

- Hänscheid, H., Laßmann, M., & Reiners, C. (2011). Dosimetry prior to I-131-therapy of benign thyroid disease. *Zeitschrift Für Medizinische Physik*, 21(4), 250–257. <https://doi.org/10.1016/j.zemedi.2011.01.006>
- Hardiansyah, D., Maass, C., Attarwala, A. A., Müller, B., Kletting, P., Mottaghy, F. M., & Glatting, G. (2016a). The role of patient-based treatment planning in peptide receptor radionuclide therapy. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 43(5), 871–880. <https://doi.org/10.1007/s00259-015-3248-6>
- Hardiansyah, D., Maass, C., Attarwala, A. A., Müller, B., Kletting, P., Mottaghy, F. M., & Glatting, G. (2016b). The role of patient-based treatment planning in peptide receptor radionuclide therapy. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 43(5), 871–880. <https://doi.org/10.1007/s00259-015-3248-6>
- Hardiansyah, D., Riana, A., Beer, A. J., & Glatting, G. (2022). Single-time-point estimation of absorbed doses in PRRT using a non-linear mixed-effects model. *Zeitschrift Für Medizinische Physik*, 33(1), 70–81. <https://doi.org/10.1016/j.zemedi.2022.06.004>
- Hardiansyah, D., Riana, A., Beer, A. J., & Glatting, G. (2023). Single-time-point dosimetry using model selection and nonlinear mixed-effects modelling: A proof of concept. *EJNMMI Physics*, 10, 12. <https://doi.org/10.1186/s40658-023-00530-1>
- Hardiansyah, D., Riana, A., Eiber, M., Beer, A. J., & Glatting, G. (2023). Population-based model selection for an accurate estimation of time-integrated activity using non-linear mixed-effects modelling. *Zeitschrift Für Medizinische Physik*, S0939388923000077. <https://doi.org/10.1016/j.zemedi.2023.01.007>
- Hardiansyah, D., Riana, A., Kletting, P., Zaid, N. R. R., Eiber, M., Pawiro, S. A., Beer, A. J., & Glatting, G. (2021). A population-based method to determine the time-integrated activity in molecular radiotherapy. *EJNMMI Physics*, 8, 82. <https://doi.org/10.1186/s40658-021-00427-x>
- Hartmann Siantar, C. L., Vetter, K., DeNardo, G. L., & DeNardo, S. J. (2002). Treatment Planning for Molecular Targeted Radionuclide Therapy. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*, 17(3), 267–280. <https://doi.org/10.1089/10849780260179233>
- Hashimoto, Y., Mori, S., Hama, N., Nakao, K., Imura, H., Yamaguchi, M., Yasuhara, M., & Hori, R. (1993). Nonlinear mixed effect modeling of the pharmacodynamics of natriuretic peptides in rats. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, 21(3), 281–297. <https://doi.org/10.1007/BF01059780>
- Jackson, K. A., & Rosenbaum, S. E. (1998). The Application of Population Pharmacokinetics to the Drug Development Process. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 24(12), 1155–1162. <https://doi.org/10.3109/03639049809108574>
- Kaestria, R. (n.d.). *Analisis Regresi Linier Sederhana*.
- Kletting, P., Schimmel, S., Kestler, H. A., Hänscheid, H., Luster, M., Fernández, M., Bröer, J. H., Nosske, D., Lassmann, M., & Glatting, G. (2013). Molecular radiotherapy: The NUKFIT software for calculating the time-integrated activity coefficient. *Medical Physics*, 40(10), 102504. <https://doi.org/10.1118/1.4820367>
- Madsen, M. T., Menda, Y., O'Dorisio, T. M., & O'Dorisio, M. S. (2018). Technical Note: Single time point dose estimate for exponential clearance. *Medical Physics*, 45(5), 2318–2324. <https://doi.org/10.1002/mp.12886>
- Rinscheid, A., Kletting, P., Eiber, M., Beer, A. J., & Glatting, G. (2020). Influence of sampling schedules on [177Lu]Lu-PSMA dosimetry. *EJNMMI Physics*, 7(1), Article 1. <https://doi.org/10.1186/s40658-020-00311-0>
- Shargel, L., & B.C. Yu, A. (2016). *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics* (7th ed.).
- Siegel, J. A., Thomas, S. R., Stubbs, J. B., Stabin, M. G., Hays, M. T., Koral, K. F., Robertson, J. S., Howell, R. W., Wessels, B. W., Fisher, D. R., Weber, D. A., & Brill, A. B. (1999). MIRD pamphlet no. 16: Techniques for quantitative radiopharmaceutical biodistribution data acquisition and analysis for use in human radiation dose estimates. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, 40(2), 37S–61S.
- Tornøe, C. W., Agersø, H., Jonsson, E. N., Madsen, H., & Nielsen, H. A. (2004). Non-linear mixed-effects pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling in NLME using differential equations. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 76(1), 31–40. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2004.01.001>
- Zvereva, A., Kamp, F., Schlattl, H., Zankl, M., & Parodi, K. (2018). Impact of interpatient variability on organ dose estimates according to MIRD schema: Uncertainty and variance-based sensitivity analysis. *Medical Physics*, 45(7), 3391–3403. <https://doi.org/10.1002/mp.12984>