

Pemodelan Biodistribusi Lisin/Arginin untuk Optimalisasi Proteksi Ginjal pada Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT) dengan menggunakan Model Physiologically-based Pharmacokinetic (PBPK) = Biodistribution Modeling of Lysine/Arginine to Optimized Kidney Protection during Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT) using Physiologically-based Pharmacokinetic (PBPK) Model

Misrawati, examiner

Deskripsi Lengkap: <https://lib.ui.ac.id/detail?id=20514960&lokasi=lokal>

Abstrak

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh parameter fisiologis (PP) terhadap pemberian Lisin/Arginin yang optimal serta strategi yang dapat direkomendasikan untuk proteksi ginjal selama Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT) menggunakan model Physiologically-based Pharmacokinetic (PBPK). Pemodelan PBPK dilakukan untuk mendeskripsikan bio-distribusi Lisin/Arginin pada Lima pasien Tumor Neuroendokrin. Model PBPK yang sesuai dengan bio-distribusi Lisin/Arginin yang baru-baru ini dilaporkan dalam literatur digunakan sebagai kerangka dasar untuk analisis studi dalam penelitian ini. PP yang diteliti adalah aliran darah keluar dari organ menuju vena (Fout), laju klirens radiofarmaka dari organ (c), dan jumlah transporter dalam organ ginjal (TA). Simulasi dilakukan untuk mengetahui pengaruh PPs terhadap waktu optimal injeksi 90Y-DOTATATE (TI), durasi pemberian dosis lisin/arginin (DU), dan dosis lisin/arginin (DO). Setiap PP pada penelitian ini divariasikan ke \pm SD, \pm 25%, \pm 50%, dan \pm 75% dari nilai rata-rata. Nilai optimal TI, DU, dan DO ditentukan berdasarkan AUCTP (Area Under the Curve tubulus proximal) terkecil dari peptida di tubulus proksimal organ ginjal (Nilai AUCTP terkecil menunjukkan dosis serap organ ginjal yang kecil pula). Hasilnya, optimal TI, DU, dan DO adalah berbeda-beda untuk setiap pasien sehingga menunjukkan perlunya optimalisasi pemberian lisin/arginin secara individual untuk dilakukan. Kami juga menemukan bahwa PP memiliki efek marjinal dalam penentuan pemberian optimal lisin/arginin kecuali untuk parameter laju klirens radiofarmaka dari organ (c) yang memberikan perubahan besar terhadap nilai AUCTP. Koefisien variasi CV untuk parameter c adalah 58.08%, 55.97 %, dan 98.85% masing-masing untuk TI, DU, dan DO pada pasien tertentu. Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa parameter yang paling penting pada tahapan optimalisasi pemberian Lisin/Arginin secara individual adalah laju klirens radiofarmaka dari organ (c). Selain itu, strategi optimalisasi pemberian lisin/arginin yang direkomendasikan untuk tiap individu akan berbeda berdasarkan nilai RD yang direkomendasikan yakni 10%.

.....This study aimed to determine the effect of the physiological parameters (PP) to the optimal administration of lysine/arginine for kidney protection during peptide-receptor radionuclide therapy (PRRT) using the Physiologically-based Pharmacokinetic (PBPK) model. Modeling of PBPK was performed to describe the bio-distribution of lysine/arginine in five patients of Neuroendocrine Tumor. The fitted PBPK model to the bio-distribution of lysine/arginine recently reported in the literature was used as the basic framework for the study's analysis in this study. The investigated PPs were blood flow out of the organ to the veins (Fout), radiopharmaceutical clearance rate from the organs (c), and the total number of kidneys receptor (RK). Simulations were performed to investigate the effect of the PPs to the optimal time of 90Y-DOTATATE injection (TI), the duration of the administered lysine/arginine dose (DU), and the

lysine/arginine dose (DO). In these simulations, each PP was varied to the \pm SD, \pm 25%, \pm 50%, and \pm 75% of the mean values. The optimal values of TI, DU, and DO were determined based on the smallest AUCTP (Area Under the Curve Proximal Tubular) of the peptide in the proximal tubule of the kidneys organ (The smallest AUCTP value indicates the smallest dose). As a result, the optimal TI, DO, and DU were different to each patient thus indicating the need to optimize the administration of lysine/arginine individually. We found that the PPs have a marginal effect on the determination of the optimal administration of the lysine/arginine except for the radiopharmaceutical clearance rate from the organs (c) parameter which gives a significant change in the AUCTP value. Coefficients of variation CV of c parameter up to 58.08%, 55.97%, dan 98.85% for TI, DU, and DO, respectively in certain patients. Thus, the most important parameter in the later stage of optimizing the individual lysine/arginine administration was the radiopharmaceutical clearance rate from the organs (c). In addition, the recommended lysine/arginine administration strategy for each individual will differ based on the RD value of 10%.