

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Landasan Teori

2.1.1 Radiofarmaka

Radiofarmaka terdiri dari dua komponen utama, yaitu radionuklida (radioisotop) dan ligan atau senyawa pembawa (*tracer*). Bagian radioisotop berfungsi sebagai sumber energi radiasi yang bermanfaat untuk mencapai tujuan radiofarmaka sebagai diagnostik. Radioisotop adalah isotop dari suatu unsur yang bersifat tidak stabil dan mengalami peluruhan radioaktif untuk mencapai kestabilan. Radioisotop dari unsur kimia tertentu memiliki inti yang tidak stabil dan akan memancarkan energi dalam bentuk partikel atau gelombang elektromagnetik selama transformasi atau peluruhan nuklir. Radioisotop dapat terbentuk secara alami atau buatan manusia dalam reaktor nuklir atau akselerator partikel. Jenis radiasi pengion utama yang dipancarkan oleh radioisotop adalah partikel alfa, partikel beta, sinar gamma, dan sinar-X, yang dapat menembus materi tergantung pada energinya (Sheetz, 2015).

Radioisotop yang memancarkan sinar γ sangat berguna karena memiliki keunggulan dalam hal emisi yang dapat menembus jaringan dengan baik, sehingga dapat dideteksi di permukaan tubuh ketika berasal dari dalam organ. Radioisotop harus memiliki waktu paruh ($T_{1/2}$) sesingkat mungkin yang sesuai dengan durasi pengujian. Radioisotop dengan waktu paruh yang sangat singkat dapat diberikan dalam jumlah yang jauh lebih besar daripada radioisotop yang kemungkinan besar akan tetap aktif di dalam tubuh untuk waktu yang lebih lama (Nijran, 2017).

Ada beberapa radioisotop yang umum digunakan dalam kedokteran nuklir, baik untuk tujuan diagnosis maupun terapi. Setiap radioisotop memiliki karakteristik tertentu yang membuatnya cocok untuk keperluan

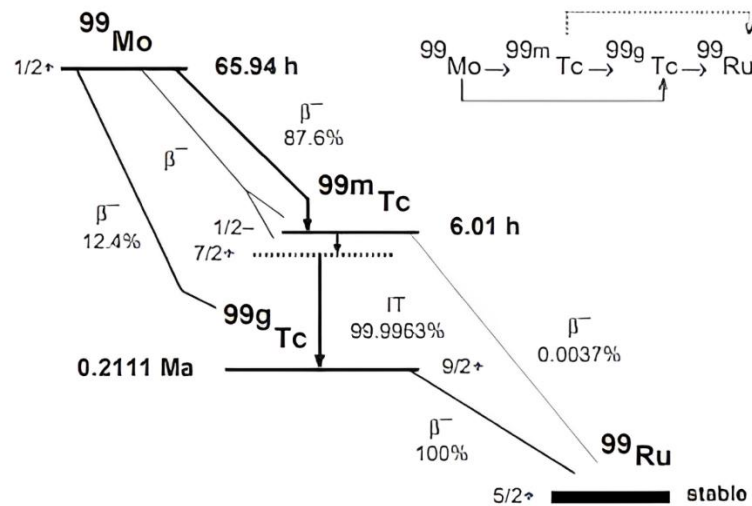
spesifik. Berikut ini adalah karakteristik radioisotop yang digunakan dalam radiofarmaka serta tujuan penerapannya:

Tabel 2. 1 Karakteristik Radioisotop yang Digunakan dalam Kedokteran Nuklir dan Penerapannya

Radioisotop	Karakteristik				
	$t^{1/2}$	Energi	Sinar yang diemisikan	Aplikasi	Aspek lain
^{99m}Tc	6 jam	140 keV	Sinar gamma	Diagnosis	Generator mudah dibawa, memiliki bentuk kompleks yang beragam, spesifik terhadap organ target.
^{131}I	8,01 hari	364 keV (γ) dan 0,608 keV (β)	Sinar gamma dan sinar beta	Diagnosis dan terapi	Harga relatif tidak mahal tetapi sinar gamma berbahaya.
^{123}I	13 jam	159 keV	Sinar gamma	Diagnosis	Efek yang ditimbulkan tidak terlalu bahaya.
^{68}Ga	67,7 menit	-	Sinar gamma	Diagnosis	Harga lebih murah dan mempunyai sifat trivalen.
^{111}In	67 jam	172, 274 keV	Sinar gamma	Diagnosis	Harga mahal.

Sumber : Risda et al., 2018

Pemilihan radioisotop tertentu sangat bergantung pada kebutuhan diagnostik atau terapeutik. Misalnya, radioisotop dengan waktu paruh pendek dan radiasi gamma murni seperti ^{99m}Tc lebih cocok untuk diagnostik karena memberikan citra yang aman dan cepat. Sementara itu, radioisotop dengan radiasi beta seperti ^{131}I , ^{177}Lu , ^{32}P lebih efektif untuk terapi karena memiliki daya penetrasi yang cukup untuk menargetkan jaringan tertentu.



Gambar 2. 1 Skema Peluruhan ^{99m}Tc
(Sumber: Alfassi et al., 2005)

Radiofarmaka berbasis ^{99m}Tc saat ini telah menjadi alat penting dalam prosedur diagnostik kedokteran nuklir. Dengan waktu paruh 6 jam dan emisi sinar gamma berenergi 140 keV, sifat fisik ^{99m}Tc menjadikannya radionuklida yang sangat cocok untuk aplikasi pencitraan diagnostik. Radionuklida ^{99m}Tc diperoleh dari peluruhan molibdenum-99 (^{99}Mo). Radionuklida ^{99}Mo memiliki waktu paruh 66 jam meluruh menjadi ^{99m}Tc dan ^{99}Tc dengan memancarkan sinar beta (β^-). Kemudian ^{99}Tc meluruh dengan memancarkan sinar beta menjadi Ruthenium-99 (^{99}Ru) yang stabil (Marlina et al., 2021).

Biasanya pada generator komersial $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$, reaksi fisi ^{235}U digunakan untuk menghasilkan radioisotop ^{99}Mo dengan aktivitas spesifik yang tinggi. Tidak seperti yang lain, Reaktor Serba Guna G.A. Siwabessy di Indonesia menggunakan molibdenum alam (MoO_3) sebagai target reaksi aktivasi neutron termal dan disebut generator $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ non fisi. ^{99m}Tc yang dihasilkan dari generator $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ non-fisi harus dipisahkan dengan baik dari ^{99}Mo non-fisi sehingga larutan ^{99m}Tc memiliki kemurnian radionuklida yang tinggi dan memenuhi persyaratan sebagai radionuklida medis (Marlina et al., 2021).

Selain radioisotop, radiofarmaka juga terdiri dari farmaka (ligan). Ligan atau senyawa pembawa (*tracer*) berfungsi untuk membawa radiofarmaka menuju jaringan tubuh tertentu dan menentukan rute radiofarmaka ke jalur metabolisme yang spesifik melalui proses biokimia atau fisiologis tertentu. Bagian ligan dalam radiofarmaka biasanya merupakan senyawa protein, senyawa *peptide*, hormon, ligan anorganik, ligan organik, senyawa hasil metabolisme dan proses biokimia, atau senyawa *monoclonal antibody* (Mab) (Soenarjo, 2013).

Tabel 2. 2 Daftar Radiofarmaka ^{99m}Tc

Radiofarmaka	Studi
^{99m}Tc -Pertechnetate	Skintigrafi Tiroid
^{99m}Tc - Diethylene Triamine Penta Acetic Acid (DTPA)	Laju Filtrasi Glomerulus
^{99m}Tc -2-Methoxyisobutyl Isonitrile (MIBI)	Skintigrafi Perfusi Miokard
^{99m}Tc -Tetrofosmin	Skintigrafi Perfusi Miokard
^{99m}Tc -Methylene Diphosphonate (MDP)	Skintigrafi Tulang
^{99m}Tc -Red Blood Cell (RBC)	Ventrikulografi
^{99m}Tc -Macroaggregated Albumin (MAA)	Pencitraan Perfusi Paru
^{99m}Tc -Diethylene Triamine Penta Acetic Acid (DTPA-aerosol)	Pencitraan Ventilasi Paru
^{99m}Tc -Nanocolloid	Limfoscintigrafi
^{99m}Tc -Mercapto Acetyl Tri Glycine (MAG3)	Ekskresi Ginjal
^{99m}Tc -Sulfur Colloid	Skintigrafi Hati
^{99m}Tc -2,6-Dimethyl Phenyl Carbamoyl methyl)-Iminodi Acetic Acid (HIDA)	Pencitraan Saluran Empedu

Sumber : Hidayati, 2016

Pada penelitian ini digunakan radiofarmaka ^{99m}Tc -Perteknetat ($^{99m}\text{TcO}_4^-$) yang efektif digunakan dalam pencitraan organ tiroid. Skintigrafi tiroid yang menggunakan radioaktif ^{99m}Tc -Perteknetat, telah menjadi alternatif yang diterima dibanding ^{123}I karena kualitas yang lebih unggul (Alshahrani et al., 2021). Jenis farmaka perteknetat termasuk golongan ligan anorganik yang memiliki karakteristik mudah diabsorpsi oleh beberapa organ dan jaringan tertentu, termasuk kelenjar tiroid, kelenjar ludah, lambung, dan jaringan koroid dalam mata. Perteknetat memiliki struktur dan

sifat kimia yang mirip dengan ion iodida, sehingga dapat diambil oleh jaringan yang secara alami menyerap iodida, seperti kelenjar tiroid.

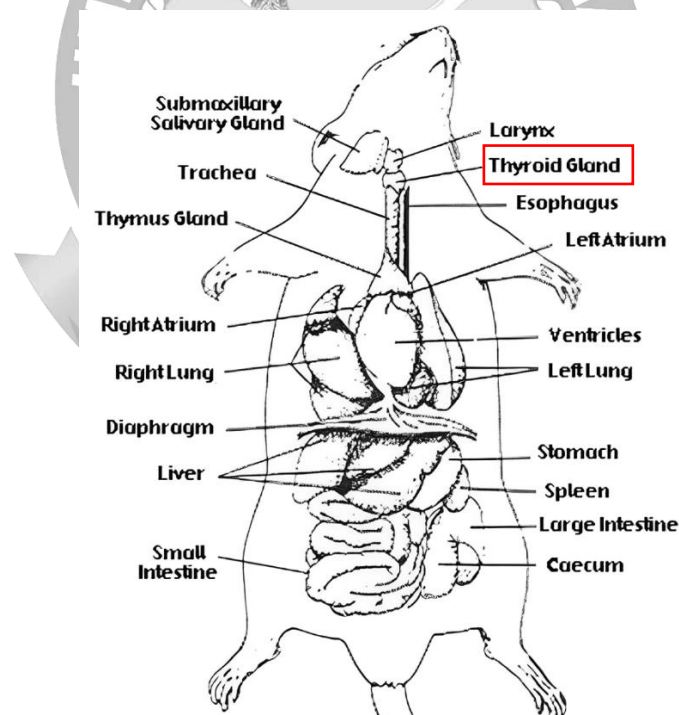
2.1.2 Uji Biodistribusi

Dalam Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 10 Tahun 1997 tentang ketenaganukliran yang ditujukan untuk mengawasi seluruh pemanfaatan tenaga nuklir, radiofarmaka merupakan zat radioaktif, aturan prinsip proteksi radiasi yang ditetapkan Badan Pengawas Tenaga Nuklir Nasional (BAPETEN) bahwa radiofarmaka sebelum dapat digunakan untuk pengobatan pasien, terlebih dahulu harus lolos berbagai rangkaian uji kualitas (Rosilawati et al., 2017). Penilaian dosimetri radiasi internal perlu dilakukan mulai dari tahap penelitian pre-klinis pada hewan hingga uji klinis pada manusia.

Metode estimasi dosis ke manusia berdasarkan hasil biodistribusi hewan coba telah diakui sebagai metode yang paling bermanfaat dalam memprediksi dosis radio farmaka baru (Vakili et al., 2013). Pada uji pre-klinis menggunakan hewan percobaan, radiofarmaka disuntikkan ke dalam tubuh hewan, lalu dilakukan pengamatan terhadap biodistribusinya menggunakan metode pembedahan. Uji biodistribusi ini dilakukan dengan mengambil organ-organ tertentu untuk mengamati distribusi zat tersebut dalam rentang waktu tertentu.

Menerapkan prinsip 3R: *replacement*, *reduction*, dan *refinement* sangat penting dalam penelitian kesehatan yang melibatkan hewan percobaan. Untuk *replacement*, peneliti harus mempertimbangkan secara menyeluruh apakah penggunaan hewan benar-benar diperlukan. *Reduction* menekankan penggunaan jumlah hewan sekecil mungkin, tetapi masih dapat menghasilkan data yang relevan. Sementara itu, *refinement* mengacu pada perlakuan manusiawi terhadap hewan percobaan seperti memberikan perawatan yang baik, menghindari tindakan yang menyakitkan, dan mengurangi rasa sakit agar hewan tetap sehat selama proses penelitian (Ridwan, 2013).

Sekitar 40% penelitian menggunakan mencit sebagai model laboratorium terutama dalam bidang fisiologi, farmakologi, toksikologi, patologi, dan histopatologi. Penggunaan mencit sebagai hewan laboratorium didukung oleh berbagai keunggulan, seperti siklus hidup yang relatif singkat, kemampuan reproduksi yang tinggi dengan jumlah keturunan yang banyak dalam setiap kelahiran, mudah untuk ditangani, serta karakteristik reproduksinya yang serupa dengan hewan mamalia lainnya. Selain itu, mencit memiliki kesamaan dalam struktur anatomi, fisiologi, dan genetika dengan manusia, sehingga membuatnya relevan sebagai model penelitian (Mutiarahmi et al., 2021).



Gambar 2. 2 Anatomi Mencit
(Sumber: Investigation: Rat Dissection, n.d.)

Hasil dari uji biodistribusi pada hewan percobaan dapat digunakan untuk memperkirakan dosis radiasi internal pada manusia, dengan mengonversi data persentase dosis (% *Injected Dose*, ID) yang diperoleh saat pembedahan terhadap dosis awal yang diinjeksikan (Hidayati et al., 2015). Untuk memperoleh %ID per gram organ hewan dapat menggunakan persamaan:

$$\%ID / gr\ Organ = \frac{Cacahan\ gr\ organ}{Cacahan\ ID\ diberi} \times 100 \quad (2.1)$$

2.1.3 Dosimetri

Dosimetri terbagi menjadi 4 bagian, yaitu paparan, dosis serap, dosis ekivalen, dan dosis efektif (Budi Muhamad et al., 2018).

a. Dosis Paparan

Dosis Paparan (X) adalah ukuran kuantitas radiasi yang mengacu pada jumlah radiasi ionisasi yang terjadi di udara. Satuan pengukuran untuk dosis paparan adalah Coulomb per kilogram (C/kg) atau dalam satuan tradisional Rontgen (R), dimana $1\ R = 2,58 \times 10^{-4}\ C/kg$ udara (Budi Muhamad et al., 2018). Berikut persamaan untuk mendapatkan dosis paparan:

$$X = \frac{dQ}{dm} \quad (2.2)$$

dimana dQ adalah muatan total ion yang dihasilkan oleh radiasi dalam volume udara dalam Coulomb (C) dan dm adalah massa udara di dalam volume dalam kilogram (kg).

b. Dosis Serap

Dosis Serap (D) adalah jumlah energi radiasi sebesar dE yang diserap per satuan massa materi. Satuan dosis serap adalah Gray (Gy), dimana 1 Gy setara dengan 1 Joule energi yang diserap per kilogram jaringan (Budi Muhamad et al., 2018). Berikut persamaan untuk mendapatkan dosis serap:

$$D = \frac{dE}{dm} \quad (2.3)$$

dimana dE adalah energi total yang diserap oleh bahan dalam Joule (J) dan dm adalah massa bahan dalam kilogram (kg).

c. Dosis Ekuivalen

Dosis Ekuivalen (H) mempertimbangkan jenis radiasi yang diterima, karena jenis radiasi yang berbeda akan memiliki dampak biologis yang berbeda meskipun jumlah energinya sama. Dosis ekuivalen dihitung dengan mengalikan dosis serap dengan faktor bobot radiasi (W_R) untuk jenis radiasi tertentu. Satuan untuk dosis ekuivalen adalah Sievert (Sv) atau Rem (Budi Muhamad et al., 2018). Dosis ekuivalen dapat dirumuskan:

$$H = \sum(D \times W_R) \quad (2.4)$$

Tabel 2. 3 Nilai Faktor Bobot (W_R) Berbagai Jenis Radiasi

Jenis Radiasi	W_R
Foton	1
Elektron dan muon	1
Proton dan pion bermuatan	2
Partikel alfa, fragmen fisi, ion berat	20
Neutron	Fungsi energi neutron kontinu

Sumber : ICRP Publication No.103 (2007)

d. Dosis Efektif

Dosis Efektif (H_E) adalah ukuran risiko keseluruhan dari paparan radiasi bagi tubuh manusia dengan memperhitungkan sensitivitas setiap organ atau jaringan terhadap radiasi guna memperhitungkan efek stokastik. Dosis efektif dihitung dengan mengalikan dosis ekuivalen untuk setiap organ dengan faktor bobot jaringan (W_T). Satuan untuk dosis efektif adalah Sievert (Sv) atau Rem (Budi Muhamad et al., 2018). Dosis Efektif dapat dirumuskan:

$$H_E = \sum(W_T H) \quad (2.5)$$

Tabel 2. 4 Nilai Faktor Bobot Organ (W_T)

Jaringan atau Organ	W_T
Sumsum tulang (merah), kolon, paru-paru, lambung, payudara, jaringan sisa*	0,12
Gonad	0,08
Kandung kemih (<i>bladder</i>), esofagus, hati, tiroid	0,04
Permukaan tulang, otak, kelenjar ludah, kulit	0,01

Sumber : ICRP Publication No.103 (2007)

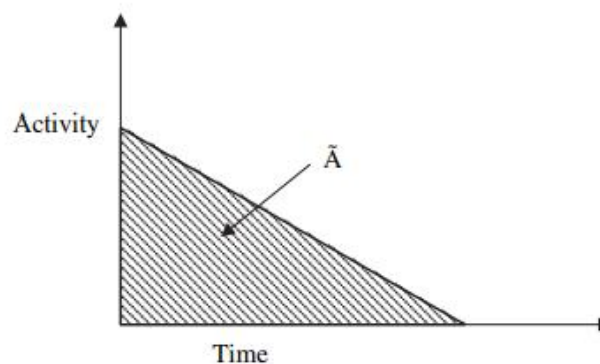
Jaringan sisa yang dimaksud Tabel 2.4 adalah adrenalin, daerah ekstraparaksik (ET), *gall bladder*, jantung, ginjal, *lymphatic nodes*, otot, mukosa oral, pankreas, prostat (laki), usus kecil, limpa, thymus, uterus/serviks.

e. *Medical Internal Radiation Dosimetry* (MIRD)

Dosimetri internal digunakan untuk menghitung dosis radiasi yang diterima oleh organ atau jaringan dalam tubuh akibat paparan radionuklida yang terdistribusi secara internal. Berikut persamaan dosimetri internal:

$$D = \tilde{A} \times S \quad (2.6)$$

dimana D adalah dosis yang diserap organ (Gy).



Gambar 2. 3 Kurva Waktu-Aktivitas

(Sumber: Stabin, 2008)

Untuk nilai $\tilde{A}$ merupakan akumulasi aktivitas (total aktivitas radioaktif yang terakumulasi di organ target selama waktu tertentu) yang dirumuskan:

$$\tilde{A} = \int A(t) dt \quad (2.7)$$

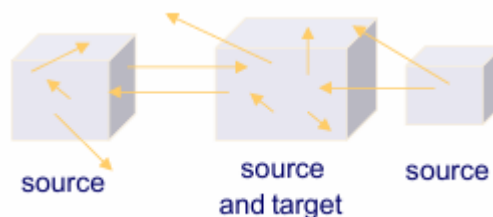
dimana $A(t)$ adalah aktivitas radionuklida dalam organ pada waktu t .

Untuk nilai S merupakan faktor serap ($\text{Gy/Bq}\cdot\text{s}$) yang menggambarkan energi radiasi yang diserap per unit aktivitas dari sumber tertentu. Berikut persamaan nilai S :

$$S = \frac{\Phi \times E}{m} \quad (2.8)$$

dimana Φ adalah *Specific Absorbed Fraction* (SAF), yaitu fraksi energi yang diserap di organ target dari total energi yang dipancarkan oleh radionuklida di organ sumber. E adalah energi rata-rata radiasi per peluruhan dan m adalah massa organ target.

MIRD adalah suatu metode yang digunakan untuk menghitung dosis radiasi yang diterima oleh jaringan atau organ tubuh dari sumber radiasi yang terdapat di dalam tubuh. MIRD dikembangkan oleh komite yang dikelola oleh *Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* (SNMMI) untuk menyediakan model standar dalam penghitungan dosis internal. Menurut metode ini, tingkat organ dosimetri untuk pasien kedokteran nuklir membutuhkan dua jenis kuantifikasi, yaitu distribusi biokinetik dari radiasi yang diberikan radionuklida dalam organ yang disebut daerah sumber, dan transfer energi dari daerah sumber ke organ yang diminati, yang disebut daerah target (Zanzonico, 2024).



Gambar 2. 4 Skema Radiasi Organ Sumber ke Organ Target
(Sumber: Podgorsak, 2005)

MIRD menggunakan persamaan dasar sebagai berikut untuk menghitung dosis serap (D) pada organ target (Loevinger et al., 1988):

$$D(r_T) = \sum_{r_S} \tilde{A}(r_S) \cdot S(r_T \leftarrow r_S) \quad (2.9)$$

dimana $D(r_T)$ dinotasikan sebagai *absorbed dose* pada organ target. Untuk $\tilde{A}(r_S)$ didefinisikan sebagai *cumulated activity*, dan $S(r_T \leftarrow r_S)$ merupakan faktor serap (*S-value*), yaitu dosis yang diserap per aktivitas untuk energi radiasi yang berasal dari organ sumber S dan diterima oleh organ target T.

Untuk membuat proses perhitungan dosis lebih efisien untuk prosedur *nuclear medicine* dapat dihitung menggunakan persamaan berikut (Lee, 2024):

$$\frac{D(r_T)}{A_0} = \sum_{r_S} \frac{\tilde{A}(r_S)}{A_0} \cdot S(r_T \leftarrow r_S) \quad (2.10)$$

dimana $\tilde{A}(r_S)/A_0$ adalah *TIAC* dengan A_0 adalah aktivitas awal yang diinjeksikan.

2.1.4 TIAC (τ)

TIAC (*Time-Integrated Activity Coefficient*) adalah parameter fundamental dalam perhitungan dosis radiasi internal yang menggambarkan waktu tinggal suatu radionuklida berada dalam suatu organ sebelum dieliminasi secara biologis maupun peluruhan radioaktif. Dalam konteks skema perhitungan dosis MIRD, TIAC memiliki satuan waktu dalam jam. TIAC merupakan rasio antara jumlah aktivitas yang terkumpul dalam organ target ($\tilde{A}$) dengan aktivitas awal yang disuntikkan ke tubuh (A_0). Nilai ini diperoleh dengan persamaan sebagai berikut (Hidayati et al., 2015):

$$\tau = \frac{\tilde{A}}{A_0} \quad (2.11)$$

Hewan seperti mencit memiliki laju metabolisme yang berbeda dengan manusia. Akibatnya obat atau zat yang disuntikkan akan diproses, diserap, dan dieliminasi lebih cepat dalam tubuh hewan. Karena perbedaan metabolisme tersebut, waktu paska injeksi pada hewan tidak bisa langsung disamakan dengan waktu pada manusia. Dalam studi (Beykan et al., 2019) terdapat perhitungan konversi TIAC hewan ke manusia, yaitu:

$$TIAC_h = TIAC_a \quad (2.12)$$

$$TIAC_h = TIAC_a \times \frac{\left(\frac{m_h}{m_{hwb}}\right)}{\left(\frac{m_a}{m_{awb}}\right)} \quad (2.13)$$

dimana $TIAC_h$ adalah nilai TIAC pada manusia, $TIAC_a$ adalah nilai TIAC pada hewan, m_h adalah massa organ manusia, m_a adalah massa organ hewan, m_{hwb} adalah massa total tubuh manusia, dan m_{awb} adalah massa total tubuh hewan.

Dosis serap sangat bergantung pada nilai TIAC, sehingga penting memahami cara perhitungannya. Perangkat lunak seperti OLINDA/EXM, MIRDFIT, dan IDAC-DOSE 2.1 menghitung TIAC berdasarkan data $\%IA(t)$ dengan persamaan sebagai berikut:

$$\%IA(t) = A_1 e^{-\lambda t} \quad (2.14)$$

persamaan $\%IA(t)$ digunakan *software* untuk memodelkan perubahan aktivitas dalam organ terhadap waktu secara kontinu yang akan memudahkan perangkat lunak untuk menghitung luas di bawah kurva dengan persamaan:

$$\tau = \int_0^{\infty} \%IA(t) dt \quad (2.15)$$

2.1.5 Gamma Counter

Sinar γ dipancarkan oleh radionuklida untuk menjadi stabil, yaitu peluruhan radioaktif. Sinar γ adalah partikel berenergi tinggi yang merupakan radiasi elektromagnetik dan bergerak dengan kecepatan

cahaya. Radiasi gamma tidak dapat dideteksi secara langsung pada bahan yang berkilau, karena sinar γ tidak memiliki muatan atau massa. Jadi, energi sinar γ harus diubah menjadi energi kinetik elektron yang ada di dalam bahan yang berkilau. Pencacah gamma menggunakan kristal, yang memancarkan cahaya ketika foton dari sinar γ berinteraksi dengannya.



Gambar 2. 5 Gamma Counter Model Wizard 2

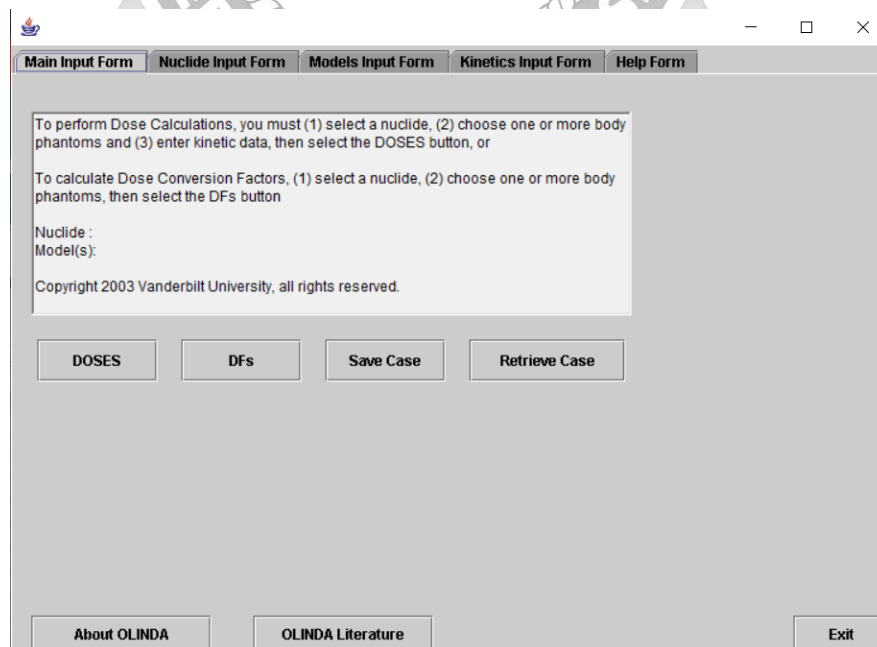
(Sumber: Khandpur, 2020)

Sebuah detektor seperti *photomultiplier tube* (PMT), mengubah cahaya tampak menjadi sinyal listrik. Waktu pengukuran tergantung pada waktu paruh dan konsentrasi sampel. Sampel biasanya ditempatkan ke dalam tabung reaksi, yang kemudian dimasukkan ke dalam mesin. Penghitung gamma biasanya dilengkapi dengan pengukuran otomatis dan pergerakan beberapa sampel (Khandpur, 2020). *Gamma counter* adalah alat standar yang digunakan dalam penelitian klinis dan pengembangan senyawa radioaktif yang digunakan untuk mendiagnosis dan mengobati penyakit, seperti pada pemindaian *positron emission tomography* (PET). Penghitung gamma juga digunakan dalam uji pengikatan radioaktif, *radioimmunoassays* (RIAs), dan dalam pengukuran kedokteran nuklir (Khandpur, 2020).

2.1.6 Software OLINDA/EXM 1.0

OLINDA/EXM (*Organ Level Internal Dose Assessment/EXponential Modeling*) adalah perangkat lunak komersial yang digunakan untuk menghitung dosis radiasi internal yang diterima oleh organ atau jaringan akibat paparan radionuklida yang terdistribusi dalam tubuh. *Software* ini dirancang berdasarkan model *Medical Internal Radiation Dose* (MIRD) yang memiliki bahasa pemrograman Java (Stabin et al., 2005).

OLINDA/EXM 1.0 menggunakan pedoman dari ICRP yang menyediakan data biokinetik yang dapat digunakan dalam perhitungan biodistribusi radionuklida dalam tubuh manusia. Perangkat lunak OLINDA/EXM 1.0 telah disetujui oleh FDA (*Food and Drug Administration*) Amerika Serikat pada tahun 2004 yang mendapatkan persetujuan resmi untuk digunakan secara klinis. Berikut merupakan tampilan dari OLINDA/EXM 1.0.



Gambar 2. 6 Tampilan Software OLINDA/EXM 1.0

Software ini menggunakan fantom model standar yang dikembangkan oleh Cristy and Eckerman yang menyediakan model fantom untuk sepuluh manusia yang berbeda yaitu dewasa (pria dan wanita), anak-

anak dengan usia berbeda, wanita hamil. Serta untuk 5 model spesifik yaitu *prostate*, *peritoneal cavity*, *spheres*, *head model*, *kidney model*. OLINDA/EXM dapat mencakup nilai S untuk sekitar >800 radionuklida dari ICRP 107. Hasil dari OLINDA/EXM adalah estimasi dosis radiasi internal dalam bentuk nilai numerik dengan berbagai parameter terkait dosimetri (Stabin et al., 2005). Di dalam *software* ini terdapat massa dari organ target serta faktor bobot radiasi sebagai berikut.

Tabel 2. 5 Faktor Bobot Radiasi OLINDA/EXM 1.0

Tipe radiasi	Faktor bobot radiasi (W_R)
Alpha	5
Beta	1
Photon	1

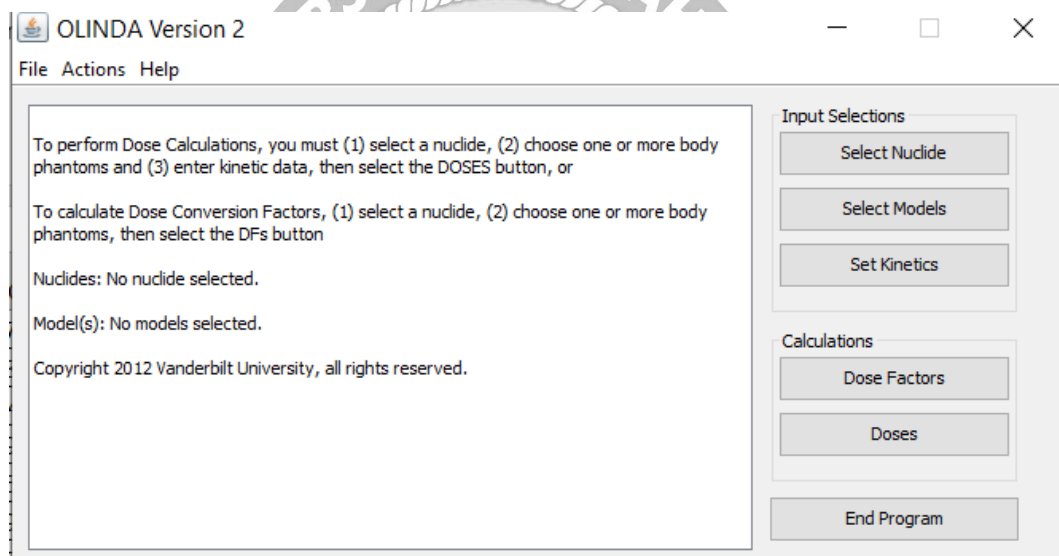
Tabel 2. 6 Massa Organ target OLINDA/EXM 1.0

Organ	Berat Pria (gr)	Berat Wanita (gr)
Adrenals	16.3	14
Brain	1420	1200
Breasts	351	360
Gallbladder Wall	10.5	8
LLI Wall	167	160
Small Intestine	677	600
Stomach Wall	158	140
ULI Wall	220	200
Heart Wall	316	240
Kidneys	299	275
Liver	1910	1400
Lungs	1000	800
Muscle	28000	17000
Ovaries	8.71	11
Pancreas	94.3	85
Red Marrow	1120	1300
Osteogenic Cells	120	90
Skin	3010	1790
Spleen	183	150
Testes	39.1	0
Thymus	20.9	20
Thyroid	20.7	17
Urinary Bladder Wall	47.6	35.9

<i>Uterus</i>	79	80
<i>Fetus</i>	0	0
<i>Placenta</i>	0	0
<i>Total Body</i>	73700	56912

2.1.7 Software OLINDA/EXM 2.0

OLINDA/EXM 2.0 merupakan versi terbaru dari perangkat lunak OLINDA/EXM 1.0 dan membawa sejumlah peningkatan penting, baik dari segi akurasi model, tampilan, maupun kesesuaian dengan standar internasional terbaru. Berikut merupakan tampilan dari OLINDA/EXM 2.0.



Gambar 2. 7 Tampilan Software OLINDA/EXM 2.0

Salah satu perbedaan utama dari versi sebelumnya adalah penggunaan fantom berbasis voxel yang lebih realistis. OLINDA/EXM 2.0 juga telah mendapatkan persetujuan FDA Amerika Serikat dengan nomor 510(k) K163687 dan saat ini digunakan di bidang kedokteran nuklir untuk perhitungan dosis radiasi dari radiofarmaka (Stabin et al., 2005).

OLINDA/EXM 2.0 masih menggunakan pendekatan skema MIRD. Input utama yang digunakan dalam perhitungan ini adalah nilai *TIAC*. *TIAC* ini nantinya dikalikan dengan aktivitas injeksi awal untuk memperoleh aktivitas terakumulasi. Salah satu keunggulan OLINDA/EXM 2.0 adalah kesesuaiannya dengan rekomendasi ICRP Publication 103, yang merupakan standar terkini dalam bidang proteksi radiasi. Meskipun begitu,

perangkat ini masih memiliki beberapa keterbatasan, seperti tidak adanya fitur untuk melakukan *fitting* kurva *time-activity* secara langsung, sehingga nilai TIAC harus dihitung terlebih dahulu menggunakan perangkat lunak lain (Stabin et al., 2005).

Di dalam *software* ini terdapat massa dari organ target serta faktor bobot radiasi sebagai berikut.

Tabel 2. 7 Faktor Bobot Radiasi OLINDA/EXM 2.0

Tipe radiasi	Faktor bobot radiasi (W_R)
Alpha	5
Beta	1
Photon	1

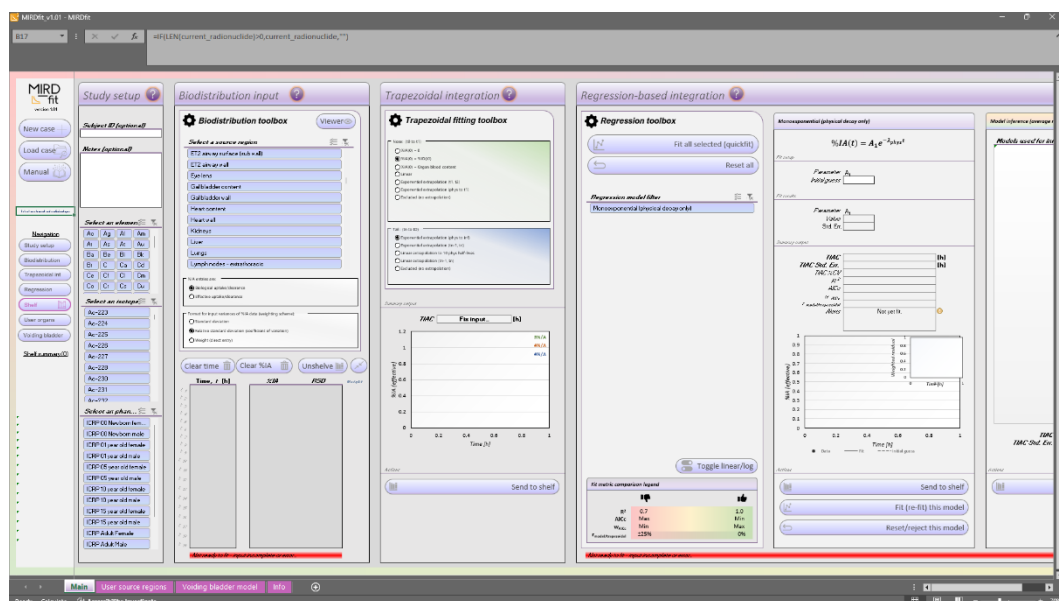
Tabel 2. 8 Massa Organ Target OLINDA/EXM 2.0

Organ	Berat Pria (gr)	Berat Wanita (gr)
Adrenals	14	13
Brain	1450	1300
Breasts	0	500
Esophagus	40	35
Eyes	15	15
Gallbladder Wall	10	8
LLI Wall	150	145
Small Intestine	650	600
Stomach Wall	150	140
ULI Wall	150	145
Rectum	70	70
Heart Wall	330	250
Kidneys	310	275.5
Liver	1800	1400
Lungs	1200	950
Ovaries	140	11
Pancreas	40	120
Salivary Glands	85	70
Red Marrow	1170	900
Osteogenic Cells	120	120
Spleen	150	130
Thymus	35	20
Thyroid	25	17
Urinary Bladder Wall	20	40

Uterus	0	80
Prostate	17	0
Total Body	73000	60000

2.1.8 Software MIRDFIT

MIRDFIT merupakan perangkat lunak yang digunakan untuk melakukan *fitting* atau pemodelan matematis terhadap data biodistribusi radionuklida dari hasil uji pre-klinis maupun klinis. Perangkat ini berperan penting dalam tahapan awal estimasi dosis radiasi internal, yaitu untuk menentukan nilai TIAC yang menjadi input utama dalam skema perhitungan dosis MIRD. Data biodistribusi yang diperoleh dari hasil pencitraan atau eksperimen biasanya berupa aktivitas radionuklida dalam organ tertentu terhadap waktu akan dimodelkan menggunakan fungsi eksponensial tunggal atau ganda untuk mencerminkan proses penyerapan dan eliminasi radionuklida dalam jaringan tubuh. MIRDFIT secara khusus dirancang untuk menyederhanakan proses ini, sehingga memudahkan pengguna dalam memperoleh nilai area di bawah kurva (AUC) yang setara dengan aktivitas terakumulasi yang kemudian dibagi dengan aktivitas injeksi awal untuk mendapatkan TIAC (Carter et al., 2024). Berikut merupakan tampilan dari MIRDFIT.



Gambar 2. 8 Tampilan Software MIRDFIT

Salah satu keunggulan utama dari MIRDFIT adalah kemampuannya dalam melakukan pemodelan eksponensial secara otomatis berdasarkan data input pengguna, serta memberikan hasil yang sesuai dengan format standar dosimetri MIRD. *Output* dari MIRDFIT umumnya berupa parameter kinetika, grafik *fitting*, nilai AUC, dan TIAC dari masing-masing organ. Oleh karena itu, *software* ini sering digunakan sebagai tahap awal sebelum data dimasukkan ke dalam perangkat lunak dosimetri utama seperti OLINDA/EXM (Carter et al., 2024).

2.1.9 Software IDAC-DOSE 2.1

IDAC-Dose (*Internal Dosimetry Assessment for Nuclear Medicine*) adalah perangkat lunak online yang tersedia di <https://www.idac-dose.org/>, dapat digunakan untuk menghitung estimasi dosis radiasi pada pasien. Berikut merupakan tampilan dari IDAC-Dose 2.1.

The screenshot shows the IDAC-DOSE 2.1 web application interface. The title is "IDAC-DOSE 2.1". The interface includes a logo on the left and a "About IDAC-Dose2.1" link on the right. The main content area is divided into four sections for input:

- 1) Set title:** A text box containing "TH Adult Male-I".
- 2) Select radionuclide:** Radio buttons for "Commonly used" (selected) and "All Radionuclides", and a "Select nuclide" dropdown menu.
- 3) Select a phantom to set data to:** Radio buttons for "Both phantoms", "Adult male", and "Adult Female" (selected).
- 4) Select organ to set cumulated activity per unit of administered activity in hours (A_s/A_0) [h]:** A grid of 48 organ checkboxes, each with a numerical value (mostly 0.0). The organs listed are:

1) Adipose	2) Adrenals	4) Blood	5) Brain	6) Breast	15) C-bone-S
16) C-bone-V	24) GB-cont	25) GB-wall	26) Ht-wall	27) Kidneys	28) LC-cont
30) LC-wall	31) Liver	33) Lungs	38) Muscle	39) Oesophag-f	40) Oesophag-s
42) O-cavity	44) Other	45) Ovaries	46) Pancreas	49) RS-cont	51) RS-wall
52) R-marrow	54) RC-cont	56) RC-wall	57) S-glands	59) SI-cont	61) SI-wall
63) Spleen	64) St-cont	66) St-wall	69) Testes	71) Thyroid	74) T-body
75) T-body excl	77) T-bone-S	78) T-bone-V	80) UB-cont	81) UB-wall	83) Y-marrow

At the bottom, there are buttons for "Save data", "Load data", "Reset data", "Source organs", "IDAC Spheres", "Target masses", "Dynamic Bladder calc.", "IDAC Curve fit (create TIAC:s)", and a large "Calculate" button.

Gambar 2. 9 Tampilan Software IDAC-DOSE 2.1

Software ini telah disetujui oleh ICRP untuk memperkirakan risiko radiasi untuk pemeriksaan diagnostik dalam kedokteran nuklir. IDAC-DOSE 2.1 merupakan versi lanjutan dari sebelumnya, menyediakan perhitungan berdasarkan *voxel phantom model*. Program ini memungkinkan perhitungan dosis hingga 1.252 radionuklida yang diterbitkan dalam publikasi ICRP 107. Selain itu juga program ini menggunakan basis data peluruhan radionuklida dari publikasi ICRP 107 dan mempertimbangkan 83 daerah sumber yang berbeda yang menyinari 47 jaringan target (Andersson et al., 2017).

2.1.10 Proteksi Radiasi

Terdapat tiga prinsip utama proteksi radiasi menurut *International Commission on Radiological Protection* (ICRP). Prinsip justifikasi dan optimisasi berlaku pada situasi paparan, sedangkan prinsip limitasi dosis hanya berlaku untuk dosis yang diperkirakan akan terjadi secara pasti sebagai akibat dari situasi paparan yang direncanakan (C. Streffer, 2007).

a. Prinsip Justifikasi

Setiap praktik yang melibatkan paparan radiasi harus memiliki manfaat yang lebih besar dibandingkan risiko potensialnya untuk memastikan bahwa radiasi hanya digunakan ketika benar-benar diperlukan untuk mencapai hasil yang optimal (Wulan Dari et al., 2023).

b. Prinsip Optimisasi

Kemungkinan terjadinya paparan, jumlah orang yang terpapar, dan besarnya dosis masing-masing harus diminimalkan serendah mungkin dengan mempertimbangkan faktor ekonomi dan sosial (ALARA, *as low as reasonably achievable*) (Hiswara, 2023) (Wulan Dari et al., 2023).

c. Prinsip Limitasi Dosis

Dosis total untuk setiap individu dari sumber yang diatur dalam situasi paparan terencana selain paparan medis pada pasien tidak boleh melebihi batas yang ditentukan oleh ICRP (Hiswara, 2023)

(Wulan Dari et al., 2023). Berikut merupakan nilai batas dosis dari Perka BAPETEN No.4 tahun 2013.

Tabel 2. 9 Nilai Batas Dosis

Aplikasi	Pekerja Radiasi	Masyarakat Umum
Dosis efektif	20 mSv per tahun, dirata-rata selama periode 5 tahun	1 mSv per tahun
Dosis ekuivalen tahunan pada:		
Lensa mata	20 mSv	15 mSv
Kulit	500 mSv	50 mSv
Tangan dan kaki	500 mSv	-

Sumber: Perka BAPETEN No.4, 2013

Sebelum suatu radiofarmaka dapat digunakan dalam uji klinis pada manusia, FDA (*Food and Drug Administration*) dari Amerika Serikat mewajibkan dilakukan serangkaian pengujian pre-klinik untuk memastikan aspek keamanan dan efektivitas awal dari senyawa tersebut. Pengujian pre-klinik ini dilakukan pada hewan laboratorium dan mencakup studi toksikologi, biodistribusi, serta estimasi paparan radiasi (Schwarz & Decristoforo, 2019).

Di sisi lain, EMA (*European Medicines Agency*) dari Uni Eropa melalui dokumen "*Guideline on the Non-clinical Requirements for Radiopharmaceuticals*" menyatakan bahwa radiofarmaka memerlukan studi pre-klinik yang disesuaikan dengan jenis senyawanya apakah berupa molekul baru, radioisotop baru, atau derivatif dari radiofarmaka yang sudah ada (Medicines Agency, 2018) (Schwarz & Decristoforo, 2019).

Sementara itu, IAEA sebagai badan internasional yang mengawasi penggunaan energi nuklir secara damai, menetapkan pedoman umum dalam dokumen "*Guidance for Preclinical Studies with Radiopharmaceuticals*". IAEA menggarisbawahi bahwa sebelum digunakan pada manusia, setiap radiofarmaka harus menunjukkan profil keselamatan biologis dan radiologis yang memadai (International Atomic Energy Agency, 2023).

2.2 Hasil Penelitian Terdahulu

Tabel 2. 10 Hasil Penelitian Terdahulu

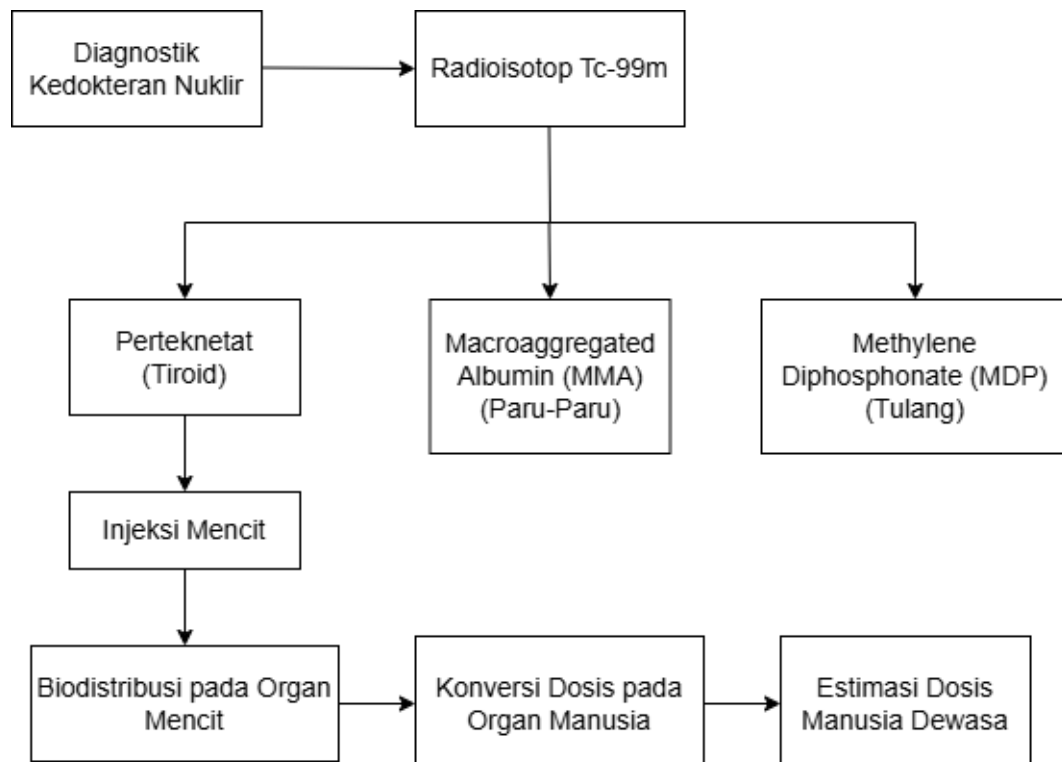
No	Peneliti, Tahun	Judul	Tujuan	Metode	Hasil	Perbedaan
1	Lafira dkk, 2023	Estimasi Dosis ^{99m}Tc -Perteknetat Dari Generator $^{99\text{m}}\text{Mo} / ^{99\text{m}}\text{Tc}$ Non-Fisi Pada Anak-Anak Usia 1-15 Tahun Untuk Prosedur Diagnostik.	Menganalisis estimasi dosis $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Perteknetat pada anak usia 1-15 tahun.	Metode penelitian ini dilakukan dengan berbasis uji biodistribusi mencit pada interval waktu 0,5; 1; 3; 5; 24 jam pasca injeksi, kemudian dikonversi ke %ID/gram organ manusia dan diinput ke <i>software</i> OLINDA/EXM.	Rata-rata dosis serap dari organ tertinggi pada OLINDA/EXM berada di tiroid, lambung, paru-paru dan hati. Dosis efektif yang diperoleh untuk usia 1 tahun $9,07 \times 10^{-3}$ mSv/MBq, 5 tahun $5,78 \times 10^{-3}$ mSv/MBq, 10 tahun $3,82 \times 10^{-3}$ mSv/MBq dan 15 tahun $2,41 \times 10^{-3}$ mSv/MBq.	Target dosimetri internal diperuntukkan untuk anak usia 1-15 tahun dan <i>software</i> yang digunakan hanya OLINDA/EXM.

2	A. Isnaini Nur Islami dkk, 2019	Studi Awal Estimasi Dosis Internal ^{99m}Tc -Mdp Hasil Produksi PSTNT-Batan Pada Manusia Untuk Deteksi Metastasis Dan Inflamasi Tulang Berbasis Uji Biodistribusi Hewan Model Mencit.	Memperoleh estimasi dosis internal radiofarmaka ^{99m}Tc -MDP untuk pria dan wanita dewasa.	Dilakukan uji biodistribusi dengan interval waktu 2,4,6, dan 24 jam paska injeksi. Kemudian dikonversi ke %ID/gram organ manusia dan diinput ke <i>software</i> OLINDA/EXM.	Nilai total estimasi dosis efektif ^{99m}Tc -MDP (mSv/MBq) untuk laki-laki dewasa $1,87 \times 10^{-3}$ sedangkan untuk wanita dewasa bernilai $2,24 \times 10^{-3}$.	Radiofarmaka yang digunakan ^{99m}Tc -MDP dan interval waktu yang dipakai berbeda, dan <i>software</i> yang digunakan hanya OLINDA/EXM.
3	Nur Rahmah Hidayati dkk, 2015	Studi Awal Estimasi Dosis Internal ^{177}Lu -Dota Trastuzumab Pada Manusia Berbasis Uji Biodistribusi Pada Mencit.	Memperkirakan estimasi dosis ^{177}Lu -Dota Trastuzumab pada pasien.	Dilakukan uji biodistribusi dengan interval jam ke 1, 2, 3, 4, 24, 48 pasca injeksi. Hasil dikonversi ke %ID/gram organ manusia kemudian	Tiga organ yang memiliki dosis internal tertinggi ^{177}Lu -DOTA-Trastuzumab adalah: paru-paru, hati dan ovarium dengan dosis masing masing 0,063; 0,046 dan 0,025 mSv/MBq. Disimpulkan	Radiofarmaka yang digunakan ^{177}Lu -Dota Trastuzumab, interval waktu yang dipakai berbeda, dan <i>software</i> yang digunakan hanya OLINDA/EXM.

				diinput pada software OLINDA/EXM.	bahwa dosis internal radiasi total yang diperoleh manusia diperkirakan 0,21 mSv/MBq.	
4	Durotul Intokiyah dkk, 2019	Estimasi Dosis ^{99m} Tc-Glutation Untuk Diagnosa Kanker Kepala Dan Leher Berdasarkan Uji Biodistribusi Hewan Model Mencit.	Mengetahui estimasi dosis ^{99m} Tc-Glutation pada pria dan wanita.	Dilakukan uji biodistribusi dengan 2, 4, 6 dan 24 jam pasca injeksi. Kemudian dikonversi ke ke %ID/gram organ manusia kemudian diinput pada software OLINDA/EXM.	Dosis efektif total $1,14 \times 10^{-3}$ mSv/MBq untuk pria dan wanita $1,34 \times 10^{-3}$ mSv/MBq. Organ dengan estimasi dosis tertinggi adalah ginjal, sumsum dan usus.	Radiofarmaka yang digunakan ^{99m} Tc-Glutation dan interval waktu yang dipakai berbeda, dan <i>software</i> yang digunakan hanya OLINDA/EXM.

Sumber: diolah dari berbagai referensi peneliti

2.3 Kerangka Berpikir



Gambar 2. 10 Kerangka Berpikir
(Sumber: diolah dari berbagai referensi peneliti)

2.4 Hipotesis

- Variasi waktu pengukuran setelah penginjeksian radiofarmaka ^{99m}Tc -perteknetat akan menunjukkan perbedaan dalam pola biodistribusi pada organ-organ mencit.
- Radiofarmaka ^{99m}Tc -perteknetat yang dihasilkan dari generator $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ non fisi akan dapat digunakan untuk aplikasi diagnostik di kedokteran nuklir.