



**DASAR-DASAR PENDEKATAN ANALISIS DATA BIOFARMASETIKA BERBASIS  
POPULASI**

*THE BASICS OF POPULATION-BASED BIOFARMACETICS DATA ANALYSIS APPROACH*

**Viviane Annisa<sup>1</sup>**

<sup>1)</sup> Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

Penulis Korespondensi:

Viviane Annisa

Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

vivianeannisa@mail.ugm.ac.id

**ABSTRAK**

Pendekatan berbasis populasi menggunakan modeling populasi memiliki keunggulan dibandingkan analisis konvensional yang memerlukan data lebih banyak, memerlukan sampling dengan beberapa titik waktu tidak dapat dianalisis dengan data yang terbatas, tidak terstruktur karena tidak linear, atau terdapat banyak variasi individu. Proses kalkulasi pada modeling populasi dapat mengestimasi nilai populasi setiap parameter model secara langsung beserta nilai variabilitas antar-subyek untuk setiap parameter dalam populasi tersebut. Modeling populasi dapat menganalisis seluruh populasi sebagai satu kesatuan sehingga memungkinkan menggunakan *sparse data* atau data yang tidak lengkap/terbatas pada satu subyek, namun dilengkapi dan dikontribusikan oleh data yang diambil dari subyek lain dalam populasi. Serta tidak memerlukan penjadwalan sampling yang terstruktur. Modeling populasi dikenal sebagai model *nonlinear mixed effect* yang merupakan pendekatan *single-stage* pada populasi untuk mengestimasi seluruh parameter farmakokinetik dan hubungannya dengan kovariat dalam populasi. Parameter populasi diestimasi dengan cara memfitting kombinasi data dari semua individu dan mengabaikan variasi individu, atau memfitting setiap data individu dan mengkombinasi parameter individu untuk mengestimasi parameter populasi. Pendekatan populasi memerlukan software khusus yang mempunyai kapabilitas untuk melakukan proses komputasi kompleks untuk memperhitungkan parameter populasi dan variabilitas antar-subyek yang akan menentukan besaran parameter per-individu subyek. Beberapa software khusus yang dapat digunakan untuk modeling populasi, antara lain NONMEM, MONOLIX, WinBUGS/PKBUGS, Pmetrics, Kinetica, Phoenix NLME, dan S-ADAPT. Perbedaan dari software-software tersebut pada pendekatan algoritma komputasi. Namun, umumnya memiliki hasil kalkulasi yang hampir serupa.

**Kata Kunci:** analisis berbasis populasi, modeling populasi, software modeling populasi



*ABSTRACT*

*Population-based approaches using population modeling have advantages over conventional analysis that requires more data, requires sampling with multiple time points, cannot be analyzed with limited data, can't structured because it is not linear, or there are many individual variations. The calculation process in population modeling can estimate the population value of each model parameter directly along with the value of inter-subject variability for each parameter in the population. Population modeling can analyze the entire population as a whole so that it is possible to use sparse data or data that is incomplete or limited to one subject, but is supplemented and contributed by data taken from other subjects in the population. And does not require structured sampling scheduling. Population modeling is known as a nonlinear mixed effect model which is a single-stage approach to populations to estimate all pharmacokinetic parameters and their relationship to covariates in populations. Population parameters are estimated by either fitting a combination of data from all individuals and ignoring individual variations or fusing each individual data and combining individual parameters to estimate population parameters. The population approach requires special software that has the capability to perform complex computational processes to take into account population parameters and inter-subject variability that will determine the magnitude of parameters per individual subject. Some special software that can be used for population modeling, including NONMEM, MONOLIX, WinBUGS / PKBUGS, Pmetrics, Kinetica, Phoenix NLME, and S-ADAPT. The difference between these softwares is in the computational algorithm approach. However, it generally has almost the same calculation results.*

**Keywords:** *Analysis based on population, population modelling, population modelling software*

**PENDAHULUAN**

Analisis data pada studi biofarmasetika *in vivo* menggunakan metode analisis farmakokinetik dan statistik. Profil farmakokinetik obat dari data kurva konsentrasi obat dalam plasma dan waktu dapat memberikan informasi terkait bioavailabilitas obat dari sediaan. Analisis data farmakokinetik konvensional melibatkan pengambilan banyak sampel darah secara periodik selama beberapa waktu. Estimasi parameter sangat akurat jika sample yang dikumpulkan cukup untuk setiap pasien. Namun, kelemahannya adalah hanya sedikit subyek sehat yang relatif homogen. Umumnya dalam uji klinis, pasien biasanya tidak terlalu homogen karena terdapat variasi seperti jenis kelamin, umur, berat badan, kondisi fisiologis dan patologis, dan lain-lain. Selain itu, terkadang tidak memungkinkan untuk mengambil banyak sample pada pasien yang sama. Hal ini menyebabkan ketidacukupan data sehingga tidak dapat mencerminkan perbedaan antar-subjek secara keseluruhan. Analisis konvensional menggunakan pendekatan individual atau sampling yang berfokus pada per individu subyek uji. Nilai parameter populasi ditentukan berdasarkan rata-rata nilai individual semua subyek tersebut (Shargel et al., 2012).

Pendekatan berbasis populasi menggunakan modeling populasi dapat menyelesaikan permasalahan analisis konvensional yang memerlukan data lebih banyak, tidak dapat dianalisis dengan data yang terbatas, tidak terstruktur karena tidak linear, atau terdapat banyak variasi individu. Modeling populasi telah dikembangkan oleh Sheiner dan Ludden tahun 1972. Pendekatan ini pada awalnya dimaksudkan untuk mengatasi permasalahan kesulitan analisis ketika jumlah sample terbatas pada proses *Therapeutic Drug Monitoring* (TDM) (Nugroho et al., 2017; Sandström et al., 2001; Shaker et al., 2013). Proses kalkulasi pada modeling populasi dapat mengestimasi nilai populasi setiap parameter model secara langsung beserta nilai variabilitas antar-subyek untuk setiap parameter dalam populasi tersebut. Dengan kata lain, proses analisis



dilakukan terhadap seluruh populasi sebagai satu kesatuan sehingga memungkinkan menggunakan *sparse data* atau data yang tidak lengkap atau terbatas pada satu subyek, namun dilengkapi dan dikontribusikan oleh data yang diambil dari subyek lain dalam populasi. Serta tidak memerlukan penjadwalan sampling yang terstruktur (Nugroho, 2006).

Tujuan utama dari pemodelan populasi adalah untuk menemukan parameter hasil analisis dan sumber dari variabilitas dalam populasi. Tujuan lainnya adalah untuk mengobservasi konsentrasi pada pemberian dosis melalui identifikasi dari prediksi kovariat dalam target populasi (Mould and Upton, 2013).

### MODELING POPULASI

Modeling populasi adalah suatu metode untuk memodelkan, mengidentifikasi, serta menjelaskan hubungan antara karakter fisiologi subyek terhadap respon farmakologi yang diamati. Modeling populasi dikenal sebagai model *nonlinear mixed effect*. Modeling *nonlinear mixed effect* merupakan pendekatan *single-stage* pada populasi untuk mengestimasi seluruh parameter farmakokinetik dan hubungannya dengan kovariat dalam populasi. Istilah non-linear mengacu pada fakta bahwa variabel tergantung berbanding tidak linear terhadap parameter model dan variabel bebas. Istilah *mixed effect* mengacu pada parameterisasi yang terdiri dari kombinasi antara efek tetap dan efek acak (Mould and Upton, 2013). Efek tetap memodelkan data dalam satu populasi dan bernilai tetap atau berubah sebagai fungsi kovariat yang terkait dengan parameter populasi, sedangkan efek acak merepresentasikan data dalam sub-kelompok untuk menggambarkan variasi antara subyek dalam satu parameter yang tidak dapat dijelaskan atau kesalahan dalam prediksi model. Efek tetap maupun acak merupakan koefisien atau parameter regresi yang menggambarkan hubungan antara variabel bebas dan tergantung (Notario, 2018).

Modeling *nonlinear mixed effect* mencakup metode parametrik dan non-parametrik. Metode parametrik dalam modeling populasi mampu untuk memisahkan variabilitas antar individu dalam populasi, kesalahan pengukuran serta variabilitas residual lainnya. Kekurangan dari metode parametrik adalah kurangnya konsistensi matematika, kurangnya asumsi parametrik mengenai bentuk distribusi parameter, serta kurangnya pencapaian hasil hanya dari estimasi tunggal distribusi parameter. Model non-parametrik dapat mengatasi kekurangan dari metode parametrik. Model non-parametrik dapat memperoleh distribusi tunggal yang paling sesuai dari nilai parameter distribusi untuk seluruh individu. Selain itu, model non-parametrik dapat mengestimasi multiple parameter, dapat mendesain model multiple regimen dosis untuk optimisasi kinerja spesifik. Namun, non-parametrik tidak mampu untuk memperoleh batas kepercayaan. Maka dari itu, disarankan untuk menggunakan gabungan dari kedua metode parametrik dan non-parametrik (Sherwin et al., 2012).

Parameter populasi diestimasi dengan cara memfitting kombinasi data dari semua individu dan mengabaikan variasi individu, atau memfitting setiap data individu dan mengkombinasi parameter individu untuk mengestimasi parameter populasi. Kedua metode memiliki permasalahan yang dapat diperburuk jika terdapat ketidakpatuhan pasien, kehilangan sample, dan data eror lainnya. Pendekatan yang dikembangkan oleh Sheiner dapat mengatasi masalah yang terkait dengan kedua metode tersebut. Selain itu juga memungkinkan untuk mengumpulkan *sparse data* dari banyak subyek untuk mengestimasi parameter rata-rata populasi, *Between Subject Variability* (BSV), dan kovariat untuk menghitung dan menjelaskan variabilitas pada pemaparan obat (Mould and Upton, 2012).

Modeling populasi mencakup seluruh komponen model yang digambarkan diawal dan juga penambahan parameter dan submodel untuk variasi dalam parameter model struktural antara



individu ataupun variasi dalam parameter dari satu dengan yang lainnya dalam individu. Dalam model populasi, hal ini memicu level efek acak berkumpul (Owen and Kelly, 2014).

### 1. Komponen Model Populasi

Terdapat lima mayor aspek untuk mengembangkan model populasi, yaitu: data, model struktural, model statistik, model kovariat, dan software modeling. Model struktural mendeskripsikan hubungan konsentrasi dan waktu dalam populasi. Model statistik menghitung variabilitas pada sample acak data konsentrasi dalam populasi. Model kovariat menjelaskan prediksi variabilitas oleh karakteristik subyek. Software modeling dapat diimplementasikan sebagai metode estimasi untuk memperoleh parameter pada model struktural, statistik, dan kovariat yang mendeskripsikan data (Mould and Upton, 2013).

#### a. Data

Database yang digunakan untuk modeling biasanya kompleks, memerlukan informasi yang akurat pada waktu, tanggal, jumlah pemberian obat, sampling, serta informasi hubungan antara demografik dan laboratorium. Kesalahan pada data dapat saja terjadi. Unit dari seluruh nilai pada database harus konsisten. Hal ini menimbulkan kesulitan untuk mengumpulkan data dari beberapa studi. Penjaminan mutu harus dibangun lebih intensif untuk menggabungkan database dan hasil akhir sehingga diperlukan pelatihan khusus.

#### b. Model Struktural

Pemilihan model struktural memiliki implikasi terhadap seleksi kovariat sehingga penting untuk mengevaluasi model struktural. Model struktural adalah analog pada model sistemik dan model absorpsi.

##### i. Model Sistemik

Ketika data yang tersedia dari satu titik pada tubuh misalnya pembuluh darah vena, konsentrasi biasanya menunjukkan fase eksponensial 1, 2 atau 3 yang merepresentasikan penggunaan model sistemik menggunakan 1, 2, atau 3 kompartemen. Penentuan jumlah kompartemen dapat diperoleh dengan memplot log konsentrasi dan waktu. Model kompartemen dapat diparameterisasi sebagai kecepatan konstan ( $k$ ) atau volume dan klirens. Pada orde pertama kecepatan eliminasi proporsional dengan konsentrasi dan klirens konstan. Peningkatan dosis akan meningkatkan konsentrasi secara proporsional. Pada orde nol, kecepatan eliminasi tidak tergantung konsentrasi. Klirens tergantung pada dosis, peningkatan dosis akan meningkatkan konsentrasi lebih dari dua kali lipat.

##### ii. Model Absorpsi

Pemberian obat melalui rute ekstravaskular membutuhkan komponen model struktural yang merepresentasikan absorpsi obat. Terdapat dua proses penting, yaitu bioavailabilitas keseluruhan ( $F$ ) dan waktu kecepatan absorpsi. Representasi dari absorpsi ekstravaskular adalah proses orde pertama yang mendeskripsikan penggunaan kecepatan absorpsi konstan ( $k_a$ ). Kinetika orde pertama memiliki perhitungan matematika yang mudah, namun profil waktu absorpsi mempunyai tahap perubahan dalam kecepatan yang tidak merepresentasikan proses *in vivo*. Hal ini menjadi kesulitan untuk beberapa metode estimasi.

#### c. Model Statistik

Model statistik mendeskripsikan variabilitas pada model struktural. Terdapat dua sumber utama variabilitas dalam populasi, yakni *Between Subject Variability* (BSV) dan *Residual Unexplained Variability* (RUV). Mengembangkan model statistik penting untuk evaluasi kovariat dan menentukan jumlah variabilitas tersisa dalam data seperti pada simulasi.



i. BSV

BSV merupakan variasi dari parameter antar individu. Ketika mendeskripsikan BSV, parameter biasanya berdasarkan tipe data yang dievaluasi. Untuk beberapa parameter yang ditransformasi, nilai distribusi dapat menjadi normal. Apabila dievaluasi seluruh individu, nilai individu diasumsikan terdistribusi normal dengan rata-rata 0 dan varians  $w^2$ . Asumsi ini tidak selalu benar, distribusi skewness dan kurtois harus dievaluasi.

Skewness merupakan ukuran ketidaksimetrisan dalam distribusi. Bernilai positif, negatif, dan nol tergantung keberadaan ekor distribusi. Apabila ekor berada di kanan artinya nilai distribusi positif lebih banyak, begitupula sebaliknya. Untuk nilai nol menunjukkan nilai terdistribusi normal secara simetris dengan jarak kanan dan kiri sama besar. Kurtois merupakan ukuran derajat keruncingan, semakin besar nilai kurtois berarti semakin runcing. Derajat kurtois dibagi menjadi 3, yaitu leptokurtois ( $>3$ ), mesokurtois (3), dan platykurtois ( $<3$ ). Leptokurtois biasanya ditemukan pada modeling populasi.

Nilai referensi kebanyakan didefinisikan sebagai 0 untuk distribusi normal. Meskipun asumsi normalitas tidak diperlukan selama proses fitting data, namun penting digunakan selama simulasi pada nilai acak yang diambil dari distribusi normal. Oleh karena itu, jika distribusi nilai adalah skewed atau kurtois maka transformasi penting dilakukan untuk memastikan bahwa data terdistribusi normal.

ii. RUV

RUV merupakan variabilitas yang tidak dapat dijelaskan setelah mengontrol untuk sumber variabilitas yang lain. Sumber dari RUV terdiri dari beberapa sumber, mencakup variabilitas pengukuran, kesalahan dalam pengumpulan waktu sample, dan salah spesifikasi model. Seperti pada BSV, suatu hal yang tepat untuk mengimplementasikan sebuah transformasi ketika distribusi residual tidak terdistribusi secara normal, melainkan kuortois atau skewed ekor ke kanan. Apabila tidak dapat mengatasi permasalahan tersebut, maka dapat menghasilkan estimasi yang bias dari RUV dan simulasi tidak mencerminkan data yang diamati. RUV tergantung pada data yang dievaluasi sehingga data harus ditransformasi sebelum dievaluasi dan menghasilkan prediksi model.

**d. Model Kovariat**

Identifikasi kovariat sebagai prediksi variabilitas farmakokinetik penting dalam evaluasi populasi. Pendekatan umum sebagai berikut :

i. Seleksi potensial kovariat

Biasanya berdasarkan sifat obat atau fisiologi. Contohnya, obat yang dimetabolisme tinggi memiliki kovariat seperti berat badan, enzim liver, dan polimorfisme/genotip.

ii. Evaluasi pendahuluan kovariat

Skruining kovariat menggunakan teknik regresi, model aditif, atau analisis korelasi untuk mengevaluasi pentingnya kovariat terpilih sehingga dapat mengurangi jumlah evaluasi. Dengan begitu, waktu yang diugnakan untuk running tidak terlalu panjang.

iii. Membangun model kovariat

Model kovariat dapat dilakukan skruining ataupun tidak. Apabila dengan skruining, hanya kovariat yang diidentifikasi selama skruining akan dievaluasi secara terpisah dan seluruh kovariat yang terkait saja dimasukkan. Apabila tidak skruining, maka seluruh kovariat yang memenuhi kriteria inklusi dimasukkan atau model lengkap. Model yang dibangun menggunakan pendekatan bertahap dapat bertahan dari



seleksi bias jika hanya secara signifikan kovariat diterima pada model. Evaluasi kovariat multiple yang berkorelasi sedang atau tinggi dapat juga berkontribusi terhadap seleksi bias sehingga menghasilkan kehilangan kekuatan untuk menemukan kovariat yang sebenarnya.

## 2. Analisis Data Modeling Populasi

### a. Pemeriksaan Awal Data

Analisis seluruh populasi dimulai dari pemeriksaan data observasi. Pemeriksaan awal data yang terisolasi, pola serta fitur dalam dataset populasi menggunakan teknik grafik dan statistika dapat menjadi alat diagnostik yang kuat untuk mengonfirmasi asumsi atau menyarankan tindakan korektif. Pemeriksaan awal data yang relevan harus dijelaskan secara ringkas pada laporan analisis.

### b. Pengembangan Model

Metode pengembangan model dan rekomendasi yang paling baik akan terus berkembang. Beberapa aspek dalam pengembangan model yang penting untuk regulator adalah sebagai berikut :

- Masalah pengembangan model dapat diatasi dengan beberapa pendekatan valid dengan masing-masing keuntungan dan kekurangannya.
- Hubungan antara parameter kovariat dapat diketahui berdasarkan pengetahuan dibidang biologi, fisiologi, atau prinsip alometrik.
- Masalah tentang data yang hilang, termasuk kovariat yang hilang dan data dibawah LOQ dapat diatasi dengan metode analisis yang sesuai.
- Data individu yang diduga outlier dapat dihilangkan selama proses pengembangan model, namun perlu diinvestigasi pengaruh outlier terhadap estimasi akhir dengan melakukan fitting ulang model akhir ke dataset lengkap.

### c. Validasi Model

Analisis pemodelan memerlukan validasi untuk mengatasi permasalahan presisi pada model. Validasi ini biasanya dikenal juga sebagai kualifikasi atau evaluasi model yang dapat menjadi internal dasar (seperti: fitting yang sesuai, ketidakpastian, sensitivitas, dan robustness), *advanced* internal (seperti: pemisahan data, validasi silang, *bootstrap*, dan simulasi Monte-Carlo), atau tipe validasi eksternal. Salah satu kriteria penting yang digunakan pada validasi internal dasar adalah ketidakpastian yang berhubungan dengan estimasi parameter (efek tetap dan efek acak). Angka ketidakpastian dapat disebut *standard error* (SE) dan koefisien korelasi (Dartois et al., 2007). Validasi model merupakan tahapan kritis untuk setiap populasi farmakokinetik karena harus dilakukan pemeriksaan apakah model yang dikembangkan cukup untuk mengkarakterisasi data observasi dan menghasilkan modeling dan simulasi yang sesuai dengan kebutuhan analisis. Model validasi tergantung dari objektivitas analisis dan harus mengikuti pendekatan *fit-for-purpose*.

### d. Simulasi

Simulasi harus didasarkan pada protokol yang menguraikan tentang studi simulasi yang akan dilakukan. Tingkat detail dalam protokol harus sesuai dengan kompleksitas dan pertanyaan yang ditanyakan pada simulasi. Meskipun suatu model dapat digunakan sebelumnya dan telah divalidasi, model tersebut perlu divalidasi ulang jika tujuan baru berbeda dari tujuan sebelumnya. Berbagai tingkat ketidakpastian dan variabilitas yang dapat ditambahkan ke dalam simulasi tergantung dari tujuan model. Beberapa contoh simulasi sebagai berikut :

- i. Simulasi berdasarkan estimasi efek tetap



Merupakan simulasi yang paling simple, simulasi ini digunakan untuk mengilustrasikan profil konsentrasi obat terhadap satu individu. Prediksi rata-rata diperoleh dari perhitungan rata-rata konsentrasi dan waktu berdasarkan simulasi dengan variabilitas inter-individual dalam populasi dan residual error.

- ii. Simulasi berdasarkan estimasi ketidakpastian efek tetap  
Ketidakpastian dalam estimasi parameter dapat dihitung jika ingin mengilustrasikan probabilitas dari pemejanaan obat individu tercapai atau berada diatas titik cut-off tertentu, atau jika ingin mengilustrasikan efek dari kovariat. Simulasi dengan parameter ketidakpastian dapat digunakan untuk mengilustrasikan efek parameter presisi secara grafis.
- iii. Simulasi berdasarkan estimasi BSV  
BSV dalam parameter farmakokinetik dihitung dalam simulasi ketika tujuannya adalah untuk memperlihatkan rentang prediksi individu dari konsentrasi dalam studi populasi. Residual error ditambahkan ke dalam prediksi individu ketika rentang dari konsentrasi observasi adalah hal yang penting (FDA, 2019).

### **3. Pertimbangan Pada Modeling Populasi**

- Informasi pendahuluan farmakokinetik seperti model, parameter, estimasi variasi, dan lain-lain tentang obat merupakan hal penting untuk membedakan antar model farmakokinetik.
- Dampak dari kovariat seperti umur, berat badan, kondisi, konsumsi obat, status metabolizer, dan lain-lain.
- Pengukuran konsentrasi obat dengan metode yang akurat, presisi, dan sensitif.
- Penetapan secara eksplisit semua asumsi yang diketahui seperti efek acak dan eror residual yang melekat pada analisis populasi.
- Penentuan design yang optimal seperti jumlah sample, dosis, jadwal sampling dan lain-lain sehingga diperoleh estimasi terbaik dari parameter menggunakan simulasi atau teori desain optimal.
- Perlakuan sampling individu pada lebih dari satu kesempatan.
- Kriteria yang jelas dan rasional pada prosedur modeling dan seleksi model akhir.
- Metode dan algoritma tanpa perkiraan kemungkinan menunjukkan kinerja yang lebih baik dibandingkan dengan perkiraan (Sherwin et al., 2012).

### **SOFTWARE MODELING POPULASI**

Pendekatan populasi memerlukan software khusus yang mempunyai kapabilitas untuk melakukan proses komputasi kompleks untuk memperhitungkan parameter populasi dan variabilitas antar-subyek yang akan menentukan besaran parameter per-individu subyek (Sherwin et al., 2012).

Secara umum terdapat dua pendekatan yang andal dan praktis untuk analisis data farmakokinetika populasi, yaitu *standard two stage* (STS) dan *first order* (FO). STS mengestimasi parameter dari data konsentrasi obat dalam plasma untuk individu selama tahap pertama. Perkiraan dari semua subyek tersebut kemudian digabungkan untuk memperoleh estimasi parameter populasi. Keuntungan dari metode ini adalah tidak mengikutsertakan faktor-faktor yang tidak diketahui pengaruhnya terhadap respon sehingga tidak menyebabkan bias pada estimasi parameter yang lain. Metode ini cukup baik apabila tersedia cukup data konsentrasi obat dan waktu (Shargel et al., 2012).

Pendekatan kedua adalah metode FO, tetapi mungkin sulit dipahami. Prosedur estimasi ini didasarkan pada minimalisasi kriteria *extended least squares* yang ditentukan melalui ekspansi



deret Taylor orde pertama dari vektor respon mengenai efek tetap dan menggunakan suatu algoritma seperti Newton-Raphson. Metode ini berusaha untuk menyocokkan data dan partisi perbedaan yang tidak dapat diprediksi antara nilai teoritis dan pengamatan, ke dalam istilah kesalahan acak. Kinetika model ini memasukkan efek secara bersamaan yang disebut dengan model statistik *mixed effect*. Keuntungan dari model FO adalah model dapat diterapkan pada jumlah data yang sedikit per individu, namun harus mempunyai jumlah total data individu yang cukup besar (Shargel et al., 2012).

Seiring berkembangnya zaman, terdapat banyak fitur tambahan untuk menganalisis data yang tidak dapat diperoleh dengan pendekatan konvensional. Beberapa software khusus yang dapat digunakan untuk modeling populasi, antara lain NONMEM, MONOLIX, WinBUGS/PKBUGS, Pmetrics, Kinetica, Phoenix NLME, dan S-ADAPT. Perbedaan dari software-software tersebut pada pendekatan algoritma komputasi. Namun, umumnya memiliki hasil kalkulasi yang hampir serupa (Dartois et al., 2007; Jawień et al., 2008). Software yang dapat digunakan untuk analisis data populasi sebagai berikut :

1. NONMEM

Software pertama yang dikembangkan adalah NONMEM (*Non Linear Mixed Effect Modelling*). Pada awalnya NONMEM dikembangkan oleh Lewis Sheiner, Stuart Beal, dan NONMEM Project Group di Universitas California sebagai software pertama yang mampu untuk menyelesaikan kalkulasi kompleks pada pendekatan modeling *nonlinear mixed effect* (Dartois et al., 2007). NONMEM memberikan hasil analisis yang robust, akurat, dan presisi. NONMEM sampai saat ini dikenal sebagai software *golden standard* untuk modeling farmakokinetik-farmakodinamik (Keizer et al., 2013). Dalam perkembangannya, NONMEM dikembangkan lebih jauh menjadi software komersial oleh Globomax, kemudian oleh ICO *Development Solutions* (Zandvliet, 2007).

NONMEM ditulis dalam Fortran, memungkinkan parameter farmakokinetika Bayesian diestimasi dengan menggunakan algoritma yang disebut metode *first-order* (FO) dan dapat juga diestimasi dengan algoritma *first order conditional estimate* (FOCE). NONMEM mencocokkan data konsentrasi obat dalam plasma untuk semua subyek dalam kelompok secara simultan dan mengestimasi parameter populasi dan variannya. NONMEM menggunakan efek tetap dan acak untuk menggambarkan data. Efek tetap meliputi parameter farmakokinetika atau parameter faktor pasien, contohnya berat badan pasien, usia jenis kelamin, dan lain-lain. Efek acak meliputi perbedaan antar-intra individu (Shargel et al., 2012).

2. MONOLIX

Monolix dikembangkan dari tahun 2003 yang dapat digunakan secara gratis untuk akademisi. Monolix berdasarkan algoritma SAEM (*Stochastic Approximation Effect Model*) menggunakan MATLAB library sebagai *core*. Monolix menjadi salah satu alternatif handal dalam analisis berbasis populasi (Sun and Li, 2011). Monolix dikembangkan berdasarkan teori statistik dan kalkulasi yang efisien dan cepat pada kondisi *sparse data* dengan variabilitas antar individual yang besar. Monolix dikembangkan oleh perusahaan Lixoft yang memiliki *user interface* yang lebih mudah dan lebih praktis digunakan dalam software modeling populasi (Lavielle, 2014; Lavielle and Mentré, 2007).

3. WinBUGS

WinBUGS digunakan untuk mengestimasi parameter populasi dan variabilitas dalam populasi berdasarkan konsep Statistik Bayes. WinBUGS merupakan salah satu hasil dari proyek BUGS (*Bayesian Inference Using Gibbs Sampling*) yang menggunakan pendekatan metode MCMC (*Markov Chain Monte Carlo*) (Lunn et al., 2002; Robert and Ntzoufras, 2012).



4. Pmetrics untuk MM-USCPACK  
Pmetrics dikembangkan dan dimaintain oleh Lab. Farmakokinetik Terapan Universitas California sebagai bagian dari program farmakokinetik MM-USPACK. Pmetrics menggunakan pendekatan NPAG. Program pendukung algoritma IT2B tidak diklasifikasikan sebagai pendekatan nonlinear *mixed effects*. Penggunaan Pmetrics diperlukan pemahaman tentang Bahasa pemrograman R (Sherwin et al., 2012).
5. Phoenix NLME  
Phoenix menggantikan WinNonMix yang merupakan modeling dari *nonlinear mixed effect* dan alternatif algoritma modeling lainnya. Algoritma FO dan FOCE pada NONMEM dan Phoenix NLME merupakan varian yang berbeda dan memiliki hasil yang berbeda. Phoenix NLME relatif *user-friendly* dan mudah untuk dipelajari dibandingkan dengan program lainnya (Sherwin et al., 2012).
6. Kinetica  
Kinetica menggunakan algoritma *iterative expectation-maximization* yang ditemukan di PPharm (sudah tidak support lagi) dan dilisensi oleh Adept Scientific. Kinetica sama seperti MONOLIX yang dapat menganalisis keberadaan algoritma model tunggal saja menggunakan program alternatif untuk mendukung analisisnya. Kinetica dapat digunakan lebih nyaman dan lebih komprehensif untuk mengestimasi populasi awal dibandingkan dengan NONMEM. Kinetica memiliki *design interface* yang dapat diubah model strukturnya dalam bentuk grafik lalu diterjemahkan ke dalam kode dasar, dan begipula sebaliknya (Sherwin et al., 2012).
7. S-ADAPT  
S-ADAPT merupakan bagian dari ADAPT II Release 3 yang dikembangkan dan diperlihara oleh Biomedical Simulations Resources di Universitas California. Program mendukung dua algoritma nonlinear *mixed-effects*, yaitu Monte Carlo dan MCMC SAEM, serta *iterative two stage* dan analisis MCMC Bayesian (Sherwin et al., 2012).

## KESIMPULAN

Pendekatan berbasis populasi menggunakan modeling populasi dapat dilakukan terhadap seluruh populasi sebagai satu kesatuan sehingga memungkinkan menggunakan *sparse data* atau data yang tidak lengkap/terbatas pada satu subyek dan tidak memerlukan penjadwalan sampling yang terstruktur. Modeling populasi dikenal dengan model *nonlinear mixed effect*. Modeling *nonlinear mixed effect* merupakan pendekatan *single-stage* pada populasi untuk mengestimasi seluruh parameter farmakokinetik dan hubungannya dengan kovariat dalam populasi.

Beberapa software khusus yang dapat digunakan untuk modeling populasi, antara lain NONMEM, MONOLIX, WinBUGS/PKBUGS, Pmetrics, Kinetica, Phoenix NLME, dan S-ADAPT. Perbedaan dari software-software tersebut pada pendekatan algoritma komputasi. Namun, umumnya memiliki hasil kalkulasi yang hampir serupa. Pada modeling populasi tidak ada metode yang sepenuhnya benar untuk pengembangan dan evaluasi. Modeling populasi dapat memperlihatkan sesuatu yang kompleks tetapi metodologinya mudah untuk dilakukan.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis menyampaikan ucapan terima kasih kepada Prof. Akhmad Kharis Nugroho, S.Si., Apt. yang telah memberi masukan pada penulisan jurnal ini.

## DAFTAR PUSTAKA

Dartois, C., Lemenuel-Diot, A., Laveille, C., Tranchand, B., Tod, M., Girard, P., 2007. Evaluation of uncertainty parameters estimated by different population PK software and methods. J.



- Pharmacokinet. Pharmacodyn. 34, 289–311.
- FDA, 2019. Guidance for Industry Population Pharmacokinetics, FDA. USA.
- Jawień, W., Krypel, Ł., Piekoszewski, W., 2008. A comparison of computational approaches to the population pharmacokinetics. An example of toxicological data. *Acta Pol. Pharm. - Drug Res.* 65, 129–134.
- Keizer, R.J., Karlsson, M.O., Hooker, A., 2013. Modeling and simulation workbench for NONMEM: Tutorial on Pirana, PsN, and Xpose. *CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol.* 2, 1–9.
- Lavielle, M., 2014. Mixed effects models for the population approach: Models, tasks, methods and tools. *Mix. Eff. Model. Popul. Approach Model. Tasks, Methods Tools* 1–361.
- Lavielle, M., Mentré, F., 2007. Estimation of population pharmacokinetic parameters of saquinavir in HIV patients with the MONOLIX software. *J. Pharmacokinet. Pharmacodyn.* 34, 229–249.
- Lunn, D.J., Best, N., Thomas, A., Wakefield, J., Spiegelhalter, D., 2002. Bayesian analysis of population PK/PD models: General concepts and software. *J. Pharmacokinet. Pharmacodyn.* 29, 271–307.
- Mould, D.R., Upton, R.N., 2012. Basic concepts in population modeling, simulation, and model-based drug development. *CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol.* 1, 1–14.
- Mould, D.R., Upton, R.N., 2013. Basic concepts in population modeling, simulation, and model-based drug development - Part 2: Introduction to pharmacokinetic modeling methods. *CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol.* 2.
- Notario, D., 2018. Pemodelan Farmakokinetika Berbasis Populasi dengan R: Model Dua Kompartemen Ekstravaskuler. *J. Farm. Galen. (Galenika J. Pharmacy)* 4, 26–35.
- Nugroho, A.E., 2006. Animal Models of Diabetes Mellitus: Pathology and Mechanism of Some Diabetogenics. *Biodiversitas, J. Biol. Divers.* 7, 378–382.
- Nugroho, A.K., Hakim, A.R., Hakim, L., 2017. Population-based approach to analyze sparse sampling data in biopharmaceutic and pharmacokinetic studies using nonmem and Monolix. *Indones. J. Pharm.* 28, 205–212.
- Owen, J.S., Kelly, J.F., 2014. Introduction to Population Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Analysis with Nonlinear Mixed Effects Models. John Wiley & Sons, Inc., Canada.
- Robert, C., Ntzoufras, I., 2012. Bayesian Modeling Using WinBUGS. *CHANCE* 25, 60–61.
- Sandström, M., Karlsson, M.O., Ljungman, P., Hassan, Z., Jonsson, E.N., Nilsson, C., Ringden, O., Öberg, G., Bekassy, A., Hassan, M., 2001. Population pharmacokinetic analysis resulting in a tool for dose individualization of busulphan in bone marrow transplantation recipients. *Bone Marrow Transplant.* 28, 657–664.
- Shaker, E., Hamadi, S., Idkaidek, N., E Blakey, G., Al-Saleh, A., 2013. Therapeutic Drug Monitoring and Population Pharmacokinetics of Digoxin in Jordanian Patients. *Am. J. Pharmacol. Sci.* 1, 15–21.
- Shargel, L., Wu-Pong, S., Yu, A.B., 2012. *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*, 5th ed. Pusat Penerbitan dan Percetakan Universitas Airlangga, Surabaya.
- Sherwin, C.M.T., Kiang, T.K.L., Spigarelli, M.G., Ensom, M.H.H., 2012. Fundamentals of population pharmacokinetic modelling: Validation methods. *Clin. Pharmacokinet.* 51, 573–590.
- Sun, X., Li, J., 2011. PKreport: Report generation for checking population pharmacokinetic model assumptions. *BMC Med. Inform. Decis. Mak.* 11, 31.
- Zandvliet, A.S., 2007. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling and simulation of the investigational anticancer agent indisulam. Ponsen & Looijen BV, Amsterdam.