

Studi Kelayakan *Fitting Tool* Farmakokinetik Berbasis Python untuk Estimasi *Time-Integrated Activity Coefficient* (TIAC)

Feasibility Study of a Python-Based Pharmacokinetic Fitting Tool for Estimating Time-Integrated Activity Coefficient (TIAC)

Deka Andini^{1*}, Choirul Anam¹, Asep Yoyo Wardaya¹, Nur Rahmah Hidayati², Bisma Barron Patrianesha²

¹Departemen Fisika, Fakultas Sains dan Matematika, Universitas Diponegoro, Jl. Prof. Soedarto SH, Tembalang, Semarang, Jawa Tengah, Indonesia 50275

Pusat Riset Teknologi Keselamatan, Metrologi dan Mutu Nuklir BRIN, Gedung 720 KST B.J Habibie, Jl. Puspipetek, Muncul, Kecamatan Setu, Kota Tangerang Selatan, Banten, Indonesia

Email: *dekaandini18@gmail.com

Received: 22nd June 2026; Revised: 10th July 2026; Accepted: 20th July 2026

Abstrak – Studi ini bertujuan untuk studi kelayakan implementasi fitting tool berbasis Python pada estimasi nilai TIAC di organ ginjal. Data biokinetik ginjal kiri dan kanan dari 8 pasien yang menjalani terapi [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTATATE yang digunakan pada studi ini diperoleh dari literatur: PMID33443063. Data biokinetik diambil dari pencitraan dual SPECT/CT pada empat titik waktu. Time-activity curve diperoleh dari proses fitting menggunakan mono-exponential fit function dan fungsi objektif untuk optimasi kurva. Evaluasi fitting menggunakan kriteria kontrol goodness of fit (GoF) yaitu inspeksi visual kurva, koefisien determinasi (R^2), dan koefisien variasi (KV). Nilai TIAC dihitung menggunakan integrasi numerik area under the curve (AUC) dari kurva hasil fitting. Kemudian, nilai TIAC yang dihitung menggunakan fitting tool dibandingkan dengan nilai TIAC dari software SAAM II sebagai referensi menggunakan % relative deviation (RD). Hasil studi menggunakan fitting tool menunjukkan inspeksi visual kurva melewati sebagian besar titik data, nilai R^2 mendekati 1 dan koefisien variasi parameter kurva secara umum $< 50\%$. Evaluasi GoF pada pasien ke-5 dan ke-8 tidak memenuhi kriteria akibat underfitting. Hasil perhitungan TIAC dari fitting tool sebesar 1.013 ± 0.459 (jam) dan TIAC dari SAAM II sebesar 0.981 ± 0.390 (jam) serta nilai %RD $< 1\%$. Studi awal kelayakan fitting tool memiliki kesesuaian yang baik terhadap SAAM II memenuhi kriteria kontrol GoF dan %RD $< 10\%$. Fitting tool ini berpotensi sebagai software bantu dosimetri internal yang mudah diintegrasikan dengan workflow klinis, akses lebih mudah dan biaya terjangkau.

Kata kunci: Dosimetri internal; fitting tool; goodness of fit; MIRD; TIAC

Abstract – This study assesses the feasibility of a custom Python-based fitting tool for estimating the renal time-integrated activity coefficient (TIAC) in [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTATATE internal dosimetry. Kidney biokinetic data from 8 patients (sourced from PMID: 33443063), acquired via serial dual SPECT/CT imaging at four distinct time points, were analyzed. Time-activity curves (TACs) were reconstructed utilizing a mono-exponential fitting function optimized by a defined objective function. Fitting performance was rigorously evaluated based on goodness-of-fit (GoF) criteria, including visual inspection, coefficient of determination R^2 and coefficient of variation (CV). TIAC values were derived through numerical integration of the area under the curve (AUC) and benchmarked against the reference SAAM II software using percentage relative deviation (%RD). The Python tool demonstrated robust alignment with data points, yielding R^2 values close to 1 and parameter CVs generally $< 50\%$, despite localized underfitting in patients 5 and 8. The calculated TIAC was 1.013 ± 0.459 (h) for the Python tool compared to 0.981 ± 0.390 (h) for SAAM II, with a RD $< 1\%$. Meeting the GoF criteria and remaining well within the % RD $< 10\%$ threshold, this tool presents a highly accurate, accessible, and cost-effective alternative for clinical dosimetry workflows.

Keywords: Fitting tool; goodness of fit; internal dosimetry; MIRD; TIAC

1. Pendahuluan

Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT) menggunakan [^{177}Lu]Lu-DOTATATE telah menjadi standar pengobatan untuk pasien dengan tumor neuroendokrin dan mendapat persetujuan *Food and Drug Administration* (FDA) sejak 2018 [1-2]. Dalam praktik klinis, dosimetri pasien sangat penting untuk mengoptimalkan efikasi terapi dan memastikan keamanan *organ at risk* (OAR) [3-4]. Ginjal merupakan OAR utama dalam terapi ini karena akumulasi radiofarmaka yang tinggi dan radiosensitivitasnya yang relatif besar, sehingga dosis serapnya harus dipantau agar tidak melampaui ambang batas toksisitas [5-6]. Namun, saat ini dosimetri untuk terapi menggunakan ^{177}Lu belum dilakukan secara rutin pada sebagian besar praktik klinis. Penentuan dosis secara empiris atau dengan aktivitas tetap masih digunakan [7].

Skema *Medical Internal Radiation Dosimetry* (MIRD) merupakan pendekatan standar untuk dosimetri terapi radiofarmaka selama beberapa dekade terakhir digunakan sebagai acuan dosimetri berbasis organ yang bergantung pada dua parameter utama yaitu *time-integrated activity coefficient* (TIAC) dan *S-value* [7,8-9]. Studi oleh Zvereva et al, menyebutkan bahwa TIAC memiliki kontribusi terbesar dalam perhitungan dosis serap organ [10]. TIAC merupakan jumlah total peluruhan radionuklida yang terjadi pada organ sumber dan dihitung sebagai *area under the curve* (AUC) dari kurva aktivitas terhadap waktu yang telah dinormalisasi [11-12]. Pemodelan farmakokinetik umumnya dimodelkan menggunakan *sum of exponentials* (SOE) *fit function* yang menggambarkan fase *uptake* dan *clearance* secara biologis [13].

Namun, salah satu tantangan dalam penerapan dosimetri radiasi internal bagi klinisi adalah ketergantungan akan *software* pendukung dan keahlian pengguna untuk melakukan perhitungan dosis tepat waktu dan akurat [11,14]. Karenanya, estimasi dosis bergantung pada *user* dan *software* yang digunakan. Beberapa *software* dosimetri berbasis organ saat ini seperti IDAC-Dose 2.1 dan MIRDCalc membutuhkan input nilai TIAC untuk perhitungan dosimetri [11,15]. Selain itu, *software* OLINDA/EXM yang telah diakui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) juga belum memiliki fitur evaluasi *goodness of fit* yang diperlukan dalam perhitungan TIAC [16]. *Software* OLINDA/EXM ini juga merupakan *software* komersial yang membutuhkan biaya akses yang cukup mahal bagi *user*. Hal ini menegaskan diperlukannya *software* atau *fitting tool* pendukung dengan biaya murah dan mudah diakses yang digunakan untuk melakukan perhitungan nilai TIAC yang akurat dan presisi. Oleh karena itu penelitian ini bertujuan untuk studi kelayakan implementasi *fitting tool* berbasis Python pada estimasi nilai TIAC di organ ginjal. Fokus utama adalah mengevaluasi *fitting tool* yang memiliki fitur *goodness of fit* untuk mengetahui kualitas *fitting* data dalam perhitungan TIAC yang berpotensi mendukung implementasi dosimetri personal di lingkungan klinis Indonesia.

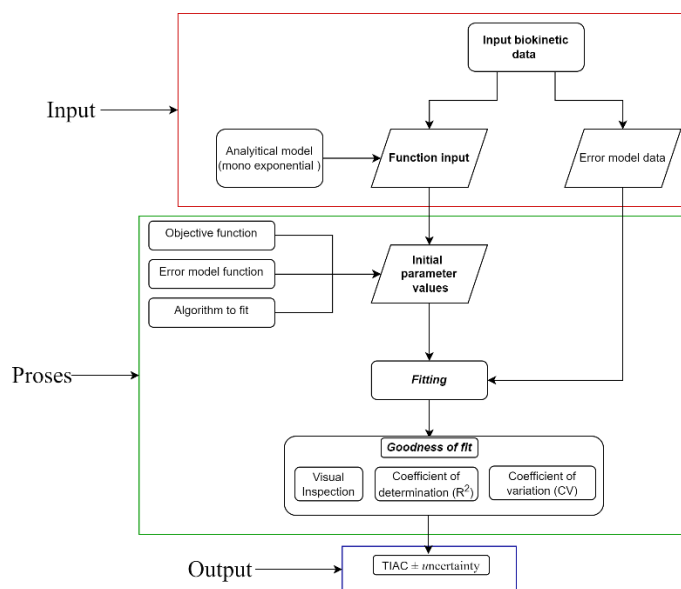
2. Material dan Metode

2.1. Data Biokinetik

Studi ini menggunakan data retrospektif dari pasien dengan tumor neuroendokrin yang diperoleh dari literatur: PMID33443063 [17]. Data yang digunakan adalah data biokinetik ginjal kiri dan kanan dari 8 pasien yang menjalani terapi menggunakan [^{177}Lu]Lu-DOTATATE dan menjalani pencitraan dual SPECT/CT pada empat titik waktu. Kriteria inklusi pasien pada penelitian ini didasarkan pada kriteria jumlah data pencitraan dan algoritma *fitting* khususnya dalam pemilihan *fit function*. Jumlah titik data sama dengan jumlah variabel yang tidak diketahui nilainya pada fungsi kurva [18].

2.2. Algoritma fitting tool

Algoritma *fitting tool* farmakokinetik ini dikembangkan menggunakan bahasa pemrograman Python versi 3.10. *Fitting tool* merupakan sebuah *tool* untuk melakukan perhitungan TIAC dari hasil kuantifikasi citra pasien yang menjalani terapi radiofarmaka. Gambar 1 menunjukkan algoritma perhitungan TIAC yang digunakan dalam penelitian ini.



Gambar 1. Alur perhitungan TIAC.

Perhitungan TIAC dimulai dengan proses TAC *fitting* menggunakan modul *curve fit* dan *minimize* dalam pustaka *scipy* serta metode *trust-region* untuk optimasi kurva. Proses optimasi kurva juga menggunakan input *fit function* (*mono-exponential function* sebagai studi kelayakan awal pada pemodelan analitis farmakokinetik dan dataset uji yang tersedia) dan fungsi objektif (untuk optimasi TAC *fitting*) pada persamaan (1-2) untuk memperoleh kurva yang memenuhi kriteria *goodness of fit* [13].

$$f(t) = Ae^{-(\lambda_b + \lambda_{phys})t} \quad (1)$$

dengan $f(t)$ adalah *fit function*, λ_{phys} adalah konstanta peluruhan fisik dari ^{177}Lu ($\lambda_{phys} = \ln(2)/T_{1/2}$) dengan $T_{1/2} = 6.6443$ hari, λ_b adalah konstanta peluruhan biologis, A adalah pre-faktor (λ_b dan A dengan nilai ≥ 0) dan t adalah *time point* pencitraan. Terdapat minimum data yang diperlukan dalam proses *fitting* bergantung pada jumlah parameter dan *fit function* yang digunakan [18]. Sehingga *mono-eksponensial fit function* pada studi awal *fitting* cukup memadai pada jumlah data yang terbatas.

$$-2\ln(P) = \sum_{i=1}^N \left\{ \ln(2\pi \vartheta_i^2) + \ln(v) + \frac{(y_i - f(t_i))^2}{\sigma_i^2} \right\} \quad (2)$$

di mana P adalah fungsi *likelihood* atau probabilitas, N adalah jumlah total data, K adalah total jumlah parameter, y_i adalah titik data yang diukur, $f(t_i)$ adalah nilai fungsi pada waktu i , ϑ_i^2 adalah varians data, v adalah *scaling factor*, σ_i^2 adalah varians terukur ($\sigma_i^2 = v \cdot \vartheta_i^2$). *Fractional standard deviation* (FSD) untuk setiap titik data adalah 10%.

TIAC merupakan jumlah peluruhan per aktivitas injeksi awal pada organ sumber, juga dapat diperoleh melalui AUC grafik % *injected activity* (IA) terhadap waktu dari *fit function* yang telah dioptimasi dan dievaluasi menggunakan kriteria *goodness of fit*. Perhitungan TIAC menggunakan pemodelan analitik dalam persamaan (3) [19].

$$N = \int_0^\infty (e^{-\lambda_{phys} \cdot t} \cdot \sum_{i=1}^n A_i \cdot e^{-\lambda_i \cdot t}) dt = \sum_{i=1}^n \frac{A_i}{\lambda_i + \lambda_{phys}} \quad (3)$$

di mana N adalah jumlah peluruhan, λ_{phys} adalah koefisien peluruhan fisik, t adalah waktu, A_i dan λ_i adalah parameter kurva yang disesuaikan dari suku eksponensial ke- i dalam rentang dari 1 hingga n .

2.3. Evaluasi goodness of fit

Hasil TAC *fitting* dievaluasi berdasarkan kriteria *goodness of fit* pada tabel 1 menurut literatur [19]. Hal ini dilakukan untuk memastikan proses integrasi numerik yang dilakukan pada daerah AUC pada *time-activity curve* yang telah dinormalisasi terhadap injeksi awal memenuhi kriteria kontrol. Selain itu, hal ini dilakukan untuk mencegah terjadinya *underfitting* atau *overfitting* yang memengaruhi hasil perhitungan TIAC.

Tabel 1. Kriteria kontrol *goodness of fit*

Parameter	Kriteria kontrol
Inspeksi visual kurva	Verifikasi kualitatif (<i>sanity check</i>)
Koefisien determinasi (R^2)	Mendekati 1
Koefisien variasi (KV) parameter	KV < 50%
Ketidakpastian TIAC	Estimasi ketidakpastian dengan penilaian reliabilitas dan relevansi

2.4. Komparasi hasil TIAC

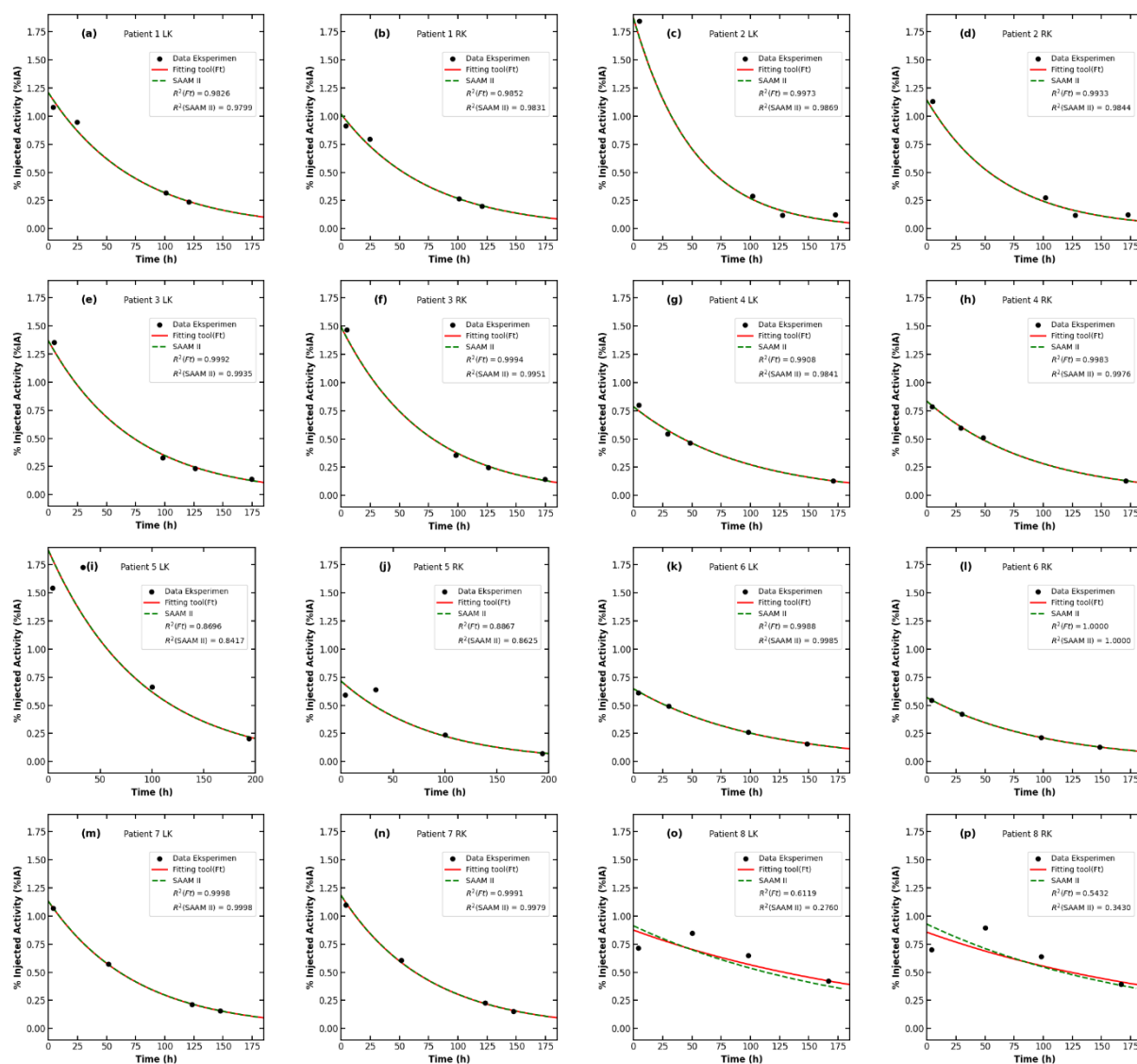
Studi ini menganalisis nilai TIAC dari *fitting tool* dibandingkan dengan *software* SAAM II (secara luas digunakan sebagai *referensi* dalam pemodelan data farmakokinetik) [9]. *Fitting tool* dan *software* SAAM II menerapkan fungsi objektif, *data-based variance model*, mono-eksponensial *fit function* dan *convergence criterion* 10^{-4} . Perbedaan pada *algorithm setting* kedua *tool* ini adalah *initial value* parameter kurva dan algoritma *fitting*. *Software* SAAM II menggunakan input manual *initial value* dan *Rosenbrock algorithm*, sedangkan *fitting tool* menggunakan input otomatis *initial value* dengan metode *curve stripping* (untuk mengurangi kesalahan input dari *user*) dan *trust-region algorithm* (salah satu algoritma *fitting* pada modul Python yang umum digunakan). Analisis statistik menggunakan parameter % *relative deviation* (RD). Perumusan RD sebagaimana ditunjukkan pada persamaan (4) [20].

$$\%RD = \frac{cTIAC - rTIAC}{rTIAC} \times 100\% \quad (4)$$

dengan RD adalah *relative deviation*, *cTIAC* adalah TIAC yang dihitung menggunakan *fitting tool*, *rTIAC* adalah TIAC referensi yang dihitung dari *software* SAAM II. Kriteria batas toleransi %RD adalah < 10% [20].

3. Hasil dan Pembahasan

Gambar 2 menunjukkan hasil dari inspeksi visual dari TAC *fitting* yang memenuhi kriteria *quality control* (QC) dari *goodness of fit*. Secara umum, kurva hasil *fitting* melewati atau mendekati mayoritas titik data dan memiliki nilai R^2 mendekati 1. Hal ini menunjukkan proses *fitting* memenuhi kriteria *goodness of fit* pada *low level* menurut literatur [19]. Namun, pada data pasien ke-8 memiliki nilai R^2 yang rendah dan mengindikasikan adanya *under fitting* dikarenakan *fit function* yang diterapkan tidak memenuhi pola distribusi data. Karenanya, analisis R^2 sendiri tidak cukup dalam penilaian *goodness of fit*, sehingga diperlukan analisis lebih lanjut dari parameter kurva seperti matriks korelasi, distribusi residual parameter kurva.



Gambar 2. Inspeksi visual kurva dan nilai R^2 fitting tool dan SAAM II (a-p).

Kemudian, analisis koefisien variasi dari parameter kurva hasil *fitting* dilakukan dengan hasil seperti yang ditunjukkan dalam Tabel 2. Secara umum, pemodelan farmakokinetik menggunakan *mono-exponential fit function* pada *fitting tool* dan *software* SAAM II menunjukkan nilai parameter kurva yang memenuhi kriteria kontrol dari GoF dengan nilai KV di bawah 50 %. Namun, terdapat pengecualian pada hasil *fitting* dari *fitting tool* menggunakan data biokinetik *right kidney* (RK) dan *left kidney* (LK) pada pasien ke-5 yang memiliki KV lebih dari 50% pada parameter koefisien peluruhan biologis pada kurva. Hasil tersebut menunjukkan bahwa berdasarkan data biokinetik yang digunakan, data aktivitas terdeteksi pada organ sumber RK dan LK terdapat proses *uptake* dari *time point* ke-1 menuju *time point* ke-2 sehingga *fit function* sehingga *mono-exponential fit function* yang digunakan pada proses *fitting* tidak sesuai dengan distribusi data. Kemudian, pada pasien ke-8, kedua *tool fitting* juga menunjukkan hasil %KV parameter koefisien peluruhan biologis yang tidak memenuhi kriteria GoF (%KV <50%) di organ sumber RK dan LK.

Hal ini juga mengindikasikan hal yang sama seperti pasien ke-5, akibat adanya proses *uptake* pada aktivitas dari *time point* ke-1 ke *time point* ke-2 yang tidak cocok dengan *fit function* yang digunakan pada *fitting* kurva. Sehingga diperlukan pendekatan penggunaan *fit function* lainnya yang mewakili data dan memenuhi kriteria kontrol proses *fitting* kurva.

Tabel 2. Parameter kurva *goodness of fit*.

Pasien	Organ sumber	Parameter kurva (%KV) <i>fitting tool</i>	Parameter kurva (%KV) SAAM II
1	Right kidney	$A_1 = 1.017 \% IA/cm^3$ (5.23%) $\lambda_1 = 0.009/h$ (18.60%)	$A_1 = 1.017 \% IA/cm^3$ (5.72%) $\lambda_1 = 0.009/h$ (7.90%)
	Left kidney	$A_1 = 1.206 \% IA/cm^3$ (5.66%) $\lambda_1 = 0.009/h$ (20.23%)	$A_1 = 1.206 \% IA/cm^3$ (6.27%) $\lambda_1 = 0.009/h$ (7.90%)
2	Right kidney	$A_1 = 1.141 \% IA/cm^3$ (4.51%) $\lambda_1 = 0.011/h$ (12.82%)	$A_1 = 1.139 \% IA/cm^3$ (38.71%) $\lambda_1 = 0.011/h$ (30.85%)
	Left kidney	$A_1 = 1.866 \% IA/cm^3$ (3.09%) $\lambda_1 = 0.015/h$ (9.89%)	$A_1 = 1.865 \% IA/cm^3$ (44.97%) $\lambda_1 = 0.015/h$ (27.02%)
3	Right kidney	$A_1 = 1.491 \% IA/cm^3$ (1.29%) $\lambda_1 = 0.010/h$ (3.63%)	$A_1 = 1.491 \% IA/cm^3$ (8.67%) $\lambda_1 = 0.010/h$ (7.74%)
	Left kidney	$A_1 = 1.365 \% IA/cm^3$ (1.54%) $\lambda_1 = 0.009/h$ (4.33%)	$A_1 = 1.365 \% IA/cm^3$ (9.75%) $\lambda_1 = 0.009/h$ (8.91%)
4	Right kidney	$A_1 = 0.833 \% IA/cm^3$ (1.68%) $\lambda_1 = 0.006/h$ (8.02%)	$A_1 = 0.833 \% IA/cm^3$ (2.09%) $\lambda_1 = 0.006/h$ (3.51%)
	Left kidney	$A_1 = 0.784 \% IA/cm^3$ (4.10%) $\lambda_1 = 0.006/h$ (17.32%)	$A_1 = 0.784 \% IA/cm^3$ (4.34%) $\lambda_1 = 0.006/h$ (7.73%)
5	Right kidney	$A_1 = 0.714 \% IA/cm^3$ (15.69%) $\lambda_1 = 0.007/h$ (72.47%)	$A_1 = 0.714 \% IA/cm^3$ (15.30%) $\lambda_1 = 0.007/h$ (18.56%)
	Left kidney	$A_1 = 1.874 \% IA/cm^3$ (16.62%) $\lambda_1 = 0.007/h$ (80.73%)	$A_1 = 1.875 \% IA/cm^3$ (16.20%) $\lambda_1 = 0.007/h$ (20.83%)
6	Right kidney	$A_1 = 0.568 \% IA/cm^3$ (0.19%) $\lambda_1 = 0.006/h$ (0.78%)	$A_1 = 0.568 \% IA/cm^3$ (0.47%) $\lambda_1 = 0.006/h$ (0.92%)
	Left kidney	$A_1 = 0.646 \% IA/cm^3$ (1.29%) $\lambda_1 = 0.005/h$ (5.88%)	$A_1 = 0.646 \% IA/cm^3$ (1.61%) $\lambda_1 = 0.005/h$ (3.50%)
7	Right kidney	$A_1 = 1.181 \% IA/cm^3$ (1.43%) $\lambda_1 = 0.009/h$ (4.33%)	$A_1 = 1.181 \% IA/cm^3$ (3.38%) $\lambda_1 = 0.009/h$ (3.65%)
	Left kidney	$A_1 = 1.129 \% IA/cm^3$ (0.63%) $\lambda_1 = 0.009/h$ (4.33%)	$A_1 = 1.129 \% IA/cm^3$ (1.81%) $\lambda_1 = 0.009/h$ (2.01%)
8	Right kidney	$A_1 = 0.855 \% IA/cm^3$ (18.50%) $\lambda_1 = 0.000/h$ (-199.77%)	$A_1 = 0.911 \% IA/cm^3$ (13.78%) $\lambda_1 = 0.001/h$ (-)
	Left kidney	$A_1 = 0.873 \% IA/cm^3$ (14.81%) $\lambda_1 = 0.000/h$ (-199.77%)	$A_1 = 0.871 \% IA/cm^3$ (10.43%) $\lambda_1 = 0.001/h$ (-)

Tabel 3 menunjukkan perbandingan nilai TIAC dari *fitting tool* dan SAAM II. Secara umum, berdasarkan data nilai TIAC dari 8 pasien pada organ sumber RK dan LK menunjukkan TIAC yang dihitung menggunakan *fitting tool* memiliki kesesuaian yang baik dibandingkan dengan *software* SAAM II dengan nilai %RD < 1% kecuali pada pasien ke-8, data TIAC tidak dibahas dikarenakan tidak memenuhi kriteria GoF (inspeksi visual, nilai R^2 dan koefisien variasi (KV)) pada studi ini. Hal ini menunjukkan perbedaan algoritma (input *initial value* dan algoritma *fitting*) perhitungan TIAC yang diterapkan pada *fitting tool* belum mengindikasikan dampak besar pada dataset uji studi ini dan memenuhi kriteria %RD < 10% berdasarkan literatur.

Tabel 3. Perbandingan nilai TIAC dan ketidakpastian TIAC menggunakan *fitting tool* dan SAAM II.

Pasien	Organ sumber	TIAC $\pm$ Ketidakpastian (jam)		% RD
		<i>Fitting tool</i>	SAAM II	
1	Right kidney	0.763 $\pm$ 0.012	0.763 $\pm$ 0.028	0.00
	Left kidney	0.905 $\pm$ 0.015	0.905 $\pm$ 0.037	0.00
2	Right kidney	0.739 $\pm$ 0.015	0.738 $\pm$ 0.163	0.10
	Left kidney	0.963 $\pm$ 0.023	0.962 $\pm$ 0.273	0.13
3	Right kidney	1.072 $\pm$ 0.015	1.072 $\pm$ 0.052	0.00
	Left kidney	0.996 $\pm$ 0.014	0.996 $\pm$ 0.054	0.00
4	Right kidney	0.766 $\pm$ 0.014	0.767 $\pm$ 0.012	0.00
	Left kidney	0.741 $\pm$ 0.013	0.741 $\pm$ 0.025	-0.13
5	Right kidney	0.620 $\pm$ 0.010	0.620 $\pm$ 0.064	0.00
	Left kidney	1.691 $\pm$ 0.029	1.691 $\pm$ 0.187	0.00
6	Right kidney	0.570 $\pm$ 0.011	0.570 $\pm$ 0.002	0.00
	Left kidney	0.688 $\pm$ 0.014	0.688 $\pm$ 0.008	0.00
7	Right kidney	0.870 $\pm$ 0.011	0.870 $\pm$ 0.017	0.00
	Left kidney	0.846 $\pm$ 0.015	0.846 $\pm$ 0.009	0.00

Penelitian ini merupakan studi kelayakan awal yang berfokus pada *fitting tool* farmakokinetik. Limitasi studi ini adalah penggunaan data sekunder dari literatur yang jumlahnya sedikit. Selain itu, analisis farmakokinetik yang dilakukan hanya terbatas pada organ ginjal dan radionuklida ^{177}Lu . Hal ini menegaskan bahwa hasil perhitungan TIAC menggunakan *fitting tool* tidak secara umum mewakili seluruh aplikasi klinis [^{177}Lu]Lu-DOTATATE. Kemudian, evaluasi algoritma *fitting* dan pengujian hasil perhitungan TIAC menggunakan *fitting tool* memiliki keterbatasan, yaitu hanya menggunakan mono-eksponensial *fit function* dan satu *software* pembanding yaitu SAAM II. Keterbatasan ini juga berlaku pada dataset uji yang digunakan dalam penelitian ini. Keunggulan *fitting tool* sebagai inisiasi awal perhitungan TIAC yang bisa lebih mudah dimodifikasi menggunakan data *prior knowledge*, data parameter dari populasi dan data pendukung proses *fitting* lainnya. Kemudian, pengembangan metode input dari input manual pada SAAM II menjadi proses input otomatis *initial value* pada *fitting tool* ini dapat mengurangi kesalahan error dari user dan proses *fitting* lebih cepat dan mudah diintegrasikan dengan *workflow* klinis. *Fitting tool* ini berpotensi untuk estimasi parameter kurva yang lebih akurat dalam proses *fitting* dan penerapan *model selection* dalam perhitungan TIAC yang reliabel. Studi awal kelayakan *fitting tool* ini diharapkan bisa dilanjutkan sebagai inisiasi awal pengembangan *software* bantu dosimetri internal di Indonesia dengan akses lebih mudah, tidak memerlukan biaya tinggi, walau diperlukan validasi secara klinis.

4. Kesimpulan

Implementasi *fitting tool* pada estimasi perhitungan TIAC pada ginjal untuk terapi [^{177}Lu]Lu-DOTATATE menunjukkan kesesuaian yang baik terhadap hasil SAAM II pada dataset yang digunakan. Hal ini didukung dengan proses TAC *fitting* yang memenuhi kriteria GoF yaitu inspeksi visual kurva, koefisien determinasi (R^2) mendekati 1 dan KV yang memenuhi kriteria kontrol. Selain itu, hasil perhitungan TIAC menggunakan *fitting tool* dibandingkan dengan *software* SAAM II sebagai referensi memiliki %RD di bawah batas toleransi. Studi kelayakan awal *fitting tool* ini terbatas pada perhitungan TIAC organ ginjal pada dataset sekunder dengan jumlah data yang sedikit dan pemodelan farmakokinetik hanya menggunakan mono-eksponensial *fit function*. Potensi pengembangan lebih lanjut dari *fitting tool* ini adalah penggunaan data biokinetik yang memadai khususnya untuk kasus pasien Indonesia, data biokinetik pada organ sumber selain ginjal dan radionuklida lainnya. Penggunaan pemodelan farmakokinetik spesifik pasien berpotensi mendukung dosimetri personal. Pengujian menggunakan *software* pembanding yang *well-developed* lainnya akan mendukung keandalan dan implementasi *fitting tool* ini.

Ucapan Terima Kasih

Terimakasih kepada Lembaga Pengelola Dana Pendidikan (LPDP), Kementerian Keuangan Republik Indonesia yang telah mendukung riset ini.

Pustaka

- [1] L. Santoro, L. Pitalot, D. Trauchessec, E. Mora-Ramirez, P. O. Kotzki, M. Bardiès, and E. Deshayes, "Clinical implementation of PLANET® Dose for dosimetric assessment after [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTATATE: comparison with Dosimetry Toolkit® and OLINDA/EXM® V1.0," *EJNMMI Res.*, vol. 11, no. 1, 2021, p. 1.
- [2] J. Brosch-Lenz, S. Ke, H. Wang, E. Frey, Y. K. Dewaraja, J. Sunderland, and C. Uribe, "An international study of factors affecting variability of dosimetry calculations, part 2: overall variabilities in absorbed dose," *J. Nucl. Med.*, vol. 64, no. 8, 2023, pp. 1109–1116.
- [3] C. V. Gomes, Y. Chen, I. Rauscher, S. Xue, A. Gafita, J. Hu, R. Seifert, L. Mercolli, J. Brosch-Lenz, J. Hong, M. Ryhiner, S. Ziegler, A. Afshar-Oromieh, A. Rominger, M. Eiber, T. V. M. Lima, and K. Shi, "Characterization of effective half-life for instant single-time-point dosimetry using machine learning," *J. Nucl. Med.*, vol. 65, no. 5, 2024, pp. 778–784.
- [4] D. Hardiansyah, A. Riana, M. Eiber, A. J. Beer, and G. Glatting, "Population-based model selection for an accurate estimation of time-integrated activity using non-linear mixed-effects modelling," *Z. Med. Phys.*, vol. 33, no. 3, 2023, pp. 313–324.
- [5] D. Hardiansyah, W. Guo, P. Kletting, F. M. Mottaghy, and G. Glatting, "Time-integrated activity coefficient estimation for radionuclide therapy using PET and a pharmacokinetic model: a simulation study on the effect of sampling schedule and noise," *Med. Phys.*, vol. 43, no. 9, 2016, pp. 5144–554.
- [6] D. Hardiansyah, E. Yousefzadeh-Nowshahr, F. Kind, A. J. Beer, J. Ruf, G. Glatting, and M. Mix, "Single-time-point renal dosimetry using nonlinear mixed-effects modeling and population-based model selection in [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 therapy," *J. Nucl. Med.*, vol. 65, no. 7, 2024, pp. 1133–1140.
- [7] A. L. Kesner, J. Brosch-Lenz, J. Gear, and M. Lassmann, "Dosimetry software for theranostic applications: current capabilities and future prospects," *J. Nucl. Med.*, vol. 66, no. 1, 2025, pp. 163–171.
- [8] W. E. Bolch, K. F. Eckerman, G. Sgouros, and S. R. Thomas, "MIRD pamphlet no. 21: a generalized schema for radiopharmaceutical dosimetry—standardization of nomenclature," *J. Nucl. Med.*, vol. 50, no. 3, 2009, pp. 477–484.
- [9] L. M. Carter, J. C. O. Ramos, S. B. Schuerrle, H. Marquis, M. Lassmann, W. E. Bolch, and A. L. Kesner, "MIRD pamphlet no. 30: MIRDfit—a tool for fitting of biodistribution time-activity data for internal dosimetry," *J. Nucl. Med.*, vol. 65, no. 6, 2024, pp. 963–972.
- [10] A. Zvereva, F. Kamp, H. Schlattl, M. Zankl, and K. Parodi, "Impact of interpatient variability on organ dose estimates according to MIRD schema: uncertainty and variance-based sensitivity analysis," *Med. Phys.*, vol. 45, no. 7, 2018, pp. 3391–3403.
- [11] A. L. Kesner, L. M. Carter, J. C. O. Ramos, J. C. Ocampo-Ramos, N. Clayton, G. Kayal, Y. Jhanwar, G. Sgouros, and L. Bodei, "MIRD Pamphlet No. 28, Part 1: MIRDcalc—A Software Tool for Medical Internal Radiation Dosimetry," *J. Nucl. Med.*, vol. 64, no. 9, 2023, pp. 1417–1424.
- [12] N. Atikah, A. Riana, A. Dwi, Z. Anwari, Misrawati, and D. Hardiansyah, "Model Selection in Peptide-receptor Radionuclide Therapy for an Accurate Determination of Time Integrated Activity Coefficients," *J. Phys.: Conf. Ser.*, vol. 2019, 2021, p. 012079.
- [13] P. Kletting, S. Schimmel, H. A. Kestler, H. Hänscheid, M. Luster, M. Fernandez, J. H. Bröer, D. Nosske, M. Lassmann, and G. Glatting, "Molecular radiotherapy: The NUKFIT software for calculating the time-integrated activity coefficient," *Med. Phys.*, vol. 40, no. 10, 2013, p. 102504.
- [14] C. Uribe, A. Peterson, B. Van, R. Fedrigo, J. Carlson, J. Sunderland, E. Frey, and Y. K. Dewaraja, "An International Study of Factors Affecting Variability of Dosimetry Calculations, Part 1: Design and Early Results of the SNMMI Dosimetry Challenge," *J. Nucl. Med.*, vol. 62, no. 1S, 2021, pp. 36S–47S.

- [15] M. Andersson, L. Johansson, K. Eckerman, and S. Mattsson, "IDAC-Dose 2.1, an internal dosimetry program for diagnostic nuclear medicine based on the ICRP adult reference voxel phantoms," *EJNMMI Res.*, vol. 7, no. 1, 2017, p. 88.
- [16] M. G. Stabin, R. B. Sparks, and E. Crowe, "OLINDA/EXM: The second-generation personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine," *J. Nucl. Med.*, vol. 46, no. 6, 2005 pp. 1023–1027.
- [17] T. P. Devasia, Y. K. Dewaraja, K. A. Frey, K. K. Wong, and M. J. Schipper, "A novel time–activity information-sharing approach using nonlinear mixed models for patient-specific dosimetry with reduced imaging time points: application in SPECT/CT after ^{177}Lu -DOTATATE," *J. Nucl. Med.*, vol. 62, no. 8, 2021, pp. 1118–1125.
- [18] J. A. Siegel, S. R. Thomas, J. B. Stubbs, M. G. Stabin, M. T. Hays, K. F. Koral, J. S. Robertson, R. W. Howell, B. W. Wessels, D. R. Fisher, D. A. Weber, and A. B. Brill, "MIRD Pamphlet No. 16: Techniques for quantitative radiopharmaceutical biodistribution data acquisition and analysis for use in human radiation dose estimates," *J. Nucl. Med.*, vol. 40, no. 2, 1999, pp. 37S–61S.
- [19] O. V. Ivashchenko, J. O'Doherty, D. Hardiansyah, M. Cremonesi, J. Tran-Gia, E. Hippeläinen, C. Stokke, E. Grassi, M. Sandström, and G. Glatting, "Time-Activity data fitting in molecular Radiotherapy: Methodology and pitfalls," *Physica Medica*, vol. 117, 2024, p. 103192.
- [20] A. F. Jundi, M. D. Naqiyyun, B. B. Patrianesha, I. A. S. Mu'minah, A. Riana, and D. Hardiansyah, "Uncertainty analysis of time-integrated activity coefficient in single-time-point dosimetry using Bayesian fitting method," *Nucl. Med. Mol. Imaging*, vol. 58, no. 2, 2024, pp. 120–128.