

**PEMANFAATAN RADIONUKLIDA ^{99m}Tc UNTUK
PENGEMBANGAN RADIOFARMAKA PENATAH INFEKSI/INFLAMASI
DI PTRR, BATAN, SERPONG**

Laksmi Andri Astuti
PTRR, BATAN, Serpong.

ABSTRAK

PEMANFAATAN RADIONUKLIDA ^{99m}Tc UNTUK PENGEMBANGAN RADIOFARMAKA PENATAH INFEKSI/ INFLAMASI DI PUSAT TEKNOLOGI RADIOISOTOP DAN RADIOFARMAKA, BATAN, SERPONG. Salah satu pendayagunaan Reaktor Serba Guna G.A.Siwabessy adalah sebagai penghasil radioisotop, diantaranya technicium-99m (^{99m}Tc) yang merupakan anak luruh dari radioisotop Mo-99m. ^{99m}Tc merupakan radionuklida ideal untuk pencitraan menggunakan kamera gamma. Saat ini Pusat Teknologi Radioisotop dan Radiofarmaka – BATAN telah mengembangkan radiofarmaka untuk penatah infeksi menggunakan Tc-99m, baik antibodi bertanda ^{99m}Tc , peptida bertanda ^{99m}Tc maupun antibiotik bertanda ^{99m}Tc . Radiofarmaka yang telah dikembangkan antara lain ^{99m}Tc -EBI, ^{99m}Tc -HYNIC-IgG, ^{99m}Tc -HYNIC-IgM, ^{99m}Tc -IgG, ^{99m}Tc -IgM, ^{99m}Tc -DTPA-INH. Tujuan penulisan makalah ini adalah untuk menjelaskan pengembangan radiofarmaka untuk infeksi/inflamasi berbasis ^{99m}Tc , metoda analisis kemurnian radiokimia dengan kromatografi lapis tipis dan kromatografi kertas, biodistribusi dilakukan dengan hewan percobaan mencit. Hasil penelitian menunjukkan kemurnian radiokimia yang cukup tinggi, sehingga bisa disimpulkan hasil penelitian bisa digunakan untuk radiofarmaka penatah infeksi/inflamasi, tetapi masih perlu dilanjutkan dengan uji praklinis lanjutan dan uji klinis di rumah sakit.

Kata kunci: Radionuklida ^{99m}Tc , Radiofarmaka, infeksi, inflamasi.

ABSTRACT

UTILIZATION OF RADIONUCLIDES ^{99m}Tc FOR DEVELOPMENT OF DIAGNOSTIC RADIOPHARMASEUTICAL FOR INFECTION/INFLAMATION IN PTRR, BATAN, SERPONG. *One of the utilization of RSG-GAS in PTRR-BATAN is utilization of radionuclide ^{99m}Tc for development of radiopharmaceutical for infection and inflammation imaging agent, which ^{99m}Tc is an ideal radionuclide for imaging using a gamma camera. PTRR-BATAN has developed a radiopharmaceutical for the diagnosis of infection / inflammation using ^{99m}Tc radionuclides, both ^{99m}Tc labeled antibodies, ^{99m}Tc labeled peptides or ^{99m}Tc labeled antibiotic. Radiopharmaceutical that have been developed in PTRR-BATAN such as ^{99m}Tc -HYNIC-IgG, ^{99m}Tc -HYNIC-IgM, ^{99m}Tc -IgG, ^{99m}Tc IgM, ^{99m}Tc -DTPA-INH, analysis method for radiochemical purity by thin layer chromatography and paper chromatography, animal biodistribution experiments performed with mice, the results showed that radiochemical purity is high enough, it can be concluded that the results can be used for radiopharmaceutical for infection/inflammation imaging agent, but still need further preclinical and clinical trials.*

Keywords: ^{99m}Tc Radionuclide, Radiopharmaceutical, infection, inflammation.

PENDAHULUAN

Radiofarmaka telah menunjukkan manfaat yang nyata dan spesifik dalam pelayanan kesehatan, terutama untuk keperluan diagnosis dan terapi antara lain penyakit kanker, infeksi / inflamasi dan lain lainnya.

Akhir-akhir ini penelitian pengembangan mengenai radiofarmaka penyidik infeksi dan inflamasi berkembang dengan pesat, misalnya monoklonal antibodi bertanda, fragmen antibodi, peptida kemotaktik dan antibiotik bertanda^[1]. Sejak ^{67}Ga -sitrata diketahui bisa digunakan untuk penyidikan inflamasi maka beberapa radiofarmaka untuk penyidikan inflamasi banyak dikembangkan^[2] antara lain ^{111}In -antibodi antigranulosit^[3], ^{111}In -biotin^[4], ^{99m}Tc -peptida kemotaktik^[5].

Inflamasi jaringan dengan atau tanpa infeksi merupakan gangguan yang bersifat heterogen dan dapat melibatkan berbagai organ dalam tubuh dengan manifestasi klinik yg bervariasi. Inflamasi adalah suatu respon yang terjadi pada jaringan yang terluka untuk membawa molekul dan sel dari sistem imun ke tempat terjadinya kerusakan, sedangkan infeksi adalah inflamasi yang disertai dengan kontaminasi mikro-organisme^[6]. Pada umumnya diagnosis infeksi tidak sulit terutama apabila sudah terbentuk abses, namun demikian pada keadaan tertentu diagnosis menjadi sulit seperti pada penderita dengan keluhan, gejala klinik dan dari pemeriksaan fisik ditemukan gambaran yang tidak khas. Pada keadaan demikian modalitas pencitraan untuk deteksi dan penentuan lokasi inflamasi/infeksi menjadi suatu hal yang penting dalam klinik, karena dapat memberikan informasi yang penting dalam pengelolaan penyakit sekaligus dapat memberikan konfirmasi eradikasi infeksi setelah pemberian antibiotik^[7].

Pada saat ini beberapa modalitas diagnostik dapat digunakan untuk deteksi dan lokalisasi infeksi. Teknik diagnostik tersebut dapat dikelompokkan menjadi dua kelompok,

yaitu kelompok yang didasarkan pada perubahan anatomis dan fisiologis. Kelompok yang didasarkan pada perubahan anatomis misalnya pencitraan menggunakan sinar-x konvensional, USG, CT dan MRI, sedangkan kelompok yang didasarkan pada perubahan fisiologis adalah pencitraan menggunakan teknik kedokteran nuklir. Pada pencitraan menggunakan radionuklida akan diperoleh informasi berupa perubahan yang terjadi dalam proses patofisiologi dan patobiokimia pada penderita. Kelebihan pencitraan dengan teknik kedokteran nuklir dibandingkan dari pencitraan anatomis adalah, tidak dipengaruhi oleh perubahan anatomi dan secara rutin dapat dilakukan pada seluruh tubuh tanpa memberikan paparan radiasi tambahan^[7].

^{67}Ga sitrata merupakan radiofarmaka pertama yang digunakan untuk pencitraan inflamasi/infeksi pada tahun 1970-an, radiofarmaka ini mempunyai waktu paruh fisis 3,26 hari. Keuntungan penggunaan ^{67}Ga -sitrata adalah akumulasi yang tinggi di jaringan proses inflamasi/infeksi, sehingga pencitraan menggunakan radiofarmaka ini sangat sensitif untuk deteksi dan sekaligus dapat menunjukkan lokal proses inflamasi/infeksi. Namun ^{67}Ga -sitrata selain harganya mahal, juga memberikan paparan radiasi pada pasien relatif tinggi.

Penandaan monoklonal antibodi dengan ^{111}In diperkenalkan oleh Locker dan kawan-kawan^[3] dan Rusckowski dan kawan-kawan^[4], tetapi secara umum prosedur penandaan dengan ^{111}In cukup rumit. Pencitraan dengan ^{111}In lamban sampai 24 jam serta menghasilkan kualitas pencitraan yang sub-optimal^[8]. Adanya kelemahan penggunaan ^{111}In telah memotivasi peneliti untuk menggunakan ^{99m}Tc yang merupakan radionuklida ideal untuk pencitraan menggunakan kamera gamma. Dibandingkan dengan ^{111}In , ^{99m}Tc memberikan beberapa keuntungan seperti paparan radiasi yang diterima penderita relatif lebih rendah, kualitas pencitraan lebih baik dengan masa pencitraan lebih pendek, serta diagnostik dapat ditegakkan lebih cepat

dalam beberapa jam dengan akurasi cukup tinggi dibandingkan dengan ^{111}In yang memerlukan waktu 24 jam^[9].

Tujuan penulisan makalah ini adalah untuk menjelaskan pengembangan radiofarmaka untuk infeksi/inflamasi berbasis $^{99\text{m}}\text{Tc}$, metoda analisis kemurnian radiokimia dengan kromatografi lapis tipis dan kromatografi kertas, biodistribusi dilakukan dengan hewan percobaan mencit. Diharapkan hasil pengembangan radiofarmaka untuk infeksi/inflamasi di Pusat Teknologi Radioisotop dan Radiofarmaka (PTRR-BATAN) Serpong ini bisa memberikan sumbangan yang bermanfaat untuk masyarakat pada umumnya dan kedokteran nuklir pada khususnya.

TINJAUAN PUSTAKA

Definisi radiofarmaka terus berkembang dari tahun 1930-an sampai dengan sekarang seiring dengan perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi di bidang kimia, instrumentasi dan teknologi informasi, yang pada akhirnya juga mempengaruhi jenis maupun teknik pembuatan radiofarmaka.

Pengertian radiofarmaka seluas-luasnya pada saat ini, yaitu: suatu senyawa radioaktif yang digunakan pada manusia, dalam bentuk sediaan farmasi *in-vivo*, untuk maksud pemakaian diagnostik atau terapi.

Seperti kita ketahui, sediaan farmasi harus memenuhi persyaratan yang ditetapkan dalam Farmakope, yang berarti bahwa radiofarmaka harus dapat memenuhi syarat sebagai sediaan oral atau sediaan parenteral sesuai dengan penggunaannya. Namun selain itu, radiofarmaka masih harus memenuhi syarat sebagai sumber radiasi terbuka, yang berarti bahwa senyawa radioaktif tidak dikungkung sehingga dapat berinteraksi (secara kimiawi, biologis ataupun immunologis) dengan komponen di dalam tubuh manusia, serta radiasi

dapat mengiradiasi komponen di dalam tubuh manusia^[10]

Radionuklida $^{99\text{m}}\text{Tc}$

Radionuklida $^{99\text{m}}\text{Tc}$, adalah suatu radionuklida yang sangat populer digunakan untuk tujuan diagnostik. Sekitar 80% Radiofarmaka yang digunakan untuk penyidikan dalam kedokteran nuklir menggunakan $^{99\text{m}}\text{Tc}$ untuk penandaan. Keunggulan $^{99\text{m}}\text{Tc}$ sebagai radionuklida untuk penyidikan karena mempunyai waktu paruh fisis yang pendek, memberikan radiasi gamma tunggal dengan energi yang relatif rendah dan $^{99\text{m}}\text{Tc}$ mudah diperoleh dari generator $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ dalam bentuk larutan perteknetat steril, isotonis serta bebas pirogen.

Selain penggunaan untuk radiofarmaka penatah infeksi saat ini, Tc-99m telah digunakan secara luas dalam diagnosis dan telah digunakan secara rutin diberbagai negara. Diantaranya, saat ini, Tc-99m telah digunakan secara rutin dalam *bone scan*, *myocardial perfusion imaging* serta *functional brain imaging*. Untuk *bonescan*, digunakan senyawa $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP. *Myocardial perfusion imaging* adalah salah satu bentuk *cardiac imaging*. Untuk kebutuhan ini telah dikembangkan beberapa radiofarmaka diantaranya adalah $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin yang dikenal dengan nama *Myoview* dan $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi yang dikenal dengan nama *Cardiolite*. *Functional brain imaging* dapat dilakukan pula menggunakan $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Radiofarmaka yang telah dikembangkan untuk tujuan ini adalah $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO^[11].

Generator radioisotop adalah suatu sistem penghasil radioisotop melalui peluruhan radioisotop induk menjadi radioisotop anak dengan memancarkan radiasi, dimana persyaratan generator radioisotop adalah Radionuklida induk mempunyai waktu paruh yang lebih panjang dibandingkan radionuklida anak. Disamping itu radionuklida anak harus

dapat dipisahkan dari radionuklida induk dengan kemurnian yang tinggi dan tidak bersifat toksis. Untuk keamanan dan kenyamanan pengguna, generator radioisotop harus mudah dibawa dan dioperasikan, dikemas dalam kemasan yang dapat mengurangi paparan radiasi sekecil mungkin

Generator radioisotop yang rutin digunakan di rumah sakit di Indonesia sekarang ini adalah Generator $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ yang diproduksi di dalam negeri (oleh PT Batan Teknologi/PT Industri Nuklir Indonesia). Generator $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ terdiri dari kolom alumina yang kedalamnya diadsorpsikan larutan molibdenat ^{99}Mo dan dilengkapi dengan botol berisi larutan NaCl fisiologis yang berfungsi sebagai eluen yang dihubungkan melalui selang plastik, dan merupakan rangkaian tertutup yang steril dan bebas pirogen.

Sifat-sifat generator $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$:

^{99m}Tc yang dihasilkan meluruh secara transisi isomeric dan memancarkan radiasi gamma monoenergi sebesar 140 keV dengan waktu paruh ($t_{1/2}$) 6.02 jam menjadi nuklida ^{99}Tc yang waktu paruhnya panjang ($t_{1/2} = 2.13 \times 10^5$ thn). ^{99}Mo merupakan pemancar β^- dengan waktu paruh 2.7 hari Dapat elusi setiap hari dengan waktu elusi optimum 23 jam Eluat yang dihasilkan berupa larutan natrium perteknetat ^{99m}Tc yang isotonis, steril dan bebas pirogen, pH netral (4.5 – 7.5) yang siap untuk dicampurkan ke dalam kit radiofarmaka untuk penggunaan diagnostic.^[12]

PENGEMBANGAN RADIOFARMAKA UNTUK INFEKSI DAN INFLAMASI BERBASIS ^{99m}Tc di PTRR-BATAN

PTRR-BATAN telah mengembangkan beberapa radiofarmaka untuk penatah infeksi/inflamasi dengan memakai radionuklida ^{99m}Tc ,

yaitu antibodi bertanda ^{99m}Tc , peptida bertanda ^{99m}Tc maupun antibiotik bertanda ^{99m}Tc . Radiofarmaka yang telah dikembangkan antara lain ^{99m}Tc -EBI, ^{99m}Tc -HYNIC-IgG, ^{99m}Tc -HYNIC-IgM, ^{99m}Tc -IgG, ^{99m}Tc -IgM, ^{99m}Tc -DTPA-INH, sedangkan ^{99m}Tc -Ceftriaxon baru mulai dikembangkan,

METODA

Pada pengembangan ^{99m}Tc -EBI tahapan yang dilakukan adalah penandaan dengan ^{99m}Tc , analisa hasil penandaan, uji ikatan avidin-Shift assay, uji biodistribusi serta pencitraan dengan kamera gamma^[13]. Penandaan ^{99m}Tc -EBI dilakukan dengan cara mereaksikan 2-5 μl larutan yg mengandung 10 mg/ml EBI dengan 1 mCi ^{99m}Tc dan 2 μl larutan SnCL₂.2H₂O, diinkubasi selama 10 menit dalam suhu kamar. ^{99m}Tc -EBI hasil penandaan dianalisis dengan HPLC dan kromatografi lapis tipis serta kromatografi kertas untuk mengetahui kemurnian radiokimianya. ^{99m}Tc -EBI hasil penandaan dilakukan uji ikatan avidin untuk menunjukkan sisi aktif dari EBI bisa berikatan dengan avidin. Biodistribusi dilakukan pada mencit yang pada otot paha kanannya telah dilakukan inflamasi buatan.

Pengembangan ^{99m}Tc -Human ImmunoglobulinG (^{99m}Tc -hIgG) telah dilakukan di PTRR-BATAN dari mulai tahap reduksi hIgG, pelabelan hIgG yang telah direduksi dengan ^{99m}Tc beserta uji kemurnian radiokimianya, uji stabilitas, serta uji biodistribusi pada hewan percobaan^[14]. Reduksi hIgG menggunakan merkaptotanol dengan perbandingan molar hIgG terhadap merkaptotanol 1:2000, pemurnian melalui kolom PD-10. Pengukuran hasil pemurnian dengan spektrometer UV pada panjang gelombang 280 nm, pelabelan hIgG dengan ^{99m}Tc dilakukan dengan menambahkan kit MDP yang mengandung Sn(II) dan co-ligand serta larutan ^{99m}Tc perteknetat dari generator $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$. Hasil penandaan dianalisis dengan

kromatografi lapis tipis/kromatografi kertas untuk mengetahui kemurnian radiokimianya. Untuk mengetahui stabilitas sediaan di dalam tubuh dilakukan uji stabilitas dalam serum manusia selama 1,2 dan 3 jam. Uji biodistribusi dilakukan pada mencit normal.

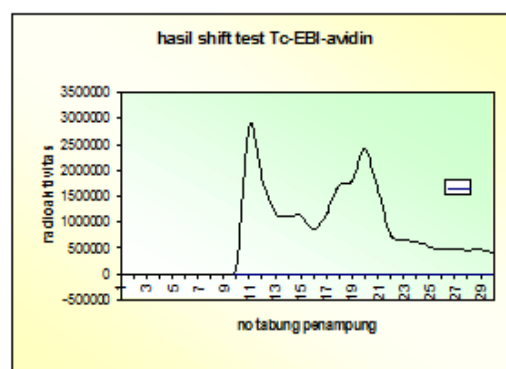
Pengembangan ^{99m}Tc -ImmunoglobulinM (^{99m}Tc -IgM) telah dilakukan dari mulai tahap reduksi IgM, Penandaan IgM yang telah direduksi dengan ^{99m}Tc beserta uji kemurnian radiokimianya, uji stabilitas, serta uji biodistribusi pada hewan percobaan^[15]. Reduksi IgM menggunakan merkaptoetanol dengan perbandingan molar IgM terhadap merkaptoetanol 1:2000 serta penandaan IgM dengan ^{99m}Tc . Penandaan ini dilakukan dengan menambahkan kit MDP yang mengandung Sn(II) dan co-ligand serta larutan ^{99m}Tc perteknetat dari generator $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$. Hasil penandaan dianalisis dengan kromatografi lapis tipis/kromatografi kertas untuk mengetahui kemurnian radiokimianya. Untuk mengetahui stabilitas sediaan di dalam tubuh manusia dilakukan uji stabilitas dalam serum manusia selama 1 dan 2 jam. Uji biodistribusi dilakukan pada mencit normal dan mencit yang diinflamasi.

Pengembangan ^{99m}Tc -DTPA-INH telah dilakukan di PTRR-BATAN dari mulai tahap konjugasi DTPA-INH, penandaan DTPA-INH dengan ^{99m}Tc , uji stabilitas ^{99m}Tc - DTPA-INH pada suhu kamar serta uji stabilitas konyugat DTPA-INH dilakukan untuk menentukan waktu kadaluwarsanya^[16]. Konyugasi DTPA-INH dilakukan dengan mereaksikan DTPA yang sudah dilarutkan dalam DMF dengan INH dengan perbandingan mol 1:3 kemudian ditambahkan triethylamine sebanyak 2,2 mol. Kemurnian konyugat DTPA-INH dianalisis dengan HPLC kolom C-18 fasa balik dengan menggunakan pelarut 0,5% TFA dan metanol dengan perbandingan volum 7:3. Penandaan DTPA-INH dengan ^{99m}Tc dilakukan dengan menambahkan SnCl_2 sebagai reduktor dan larutan ^{99m}Tc perteknetat dari generator $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$. Hasil penandaan dianalisis dengan menggunakan

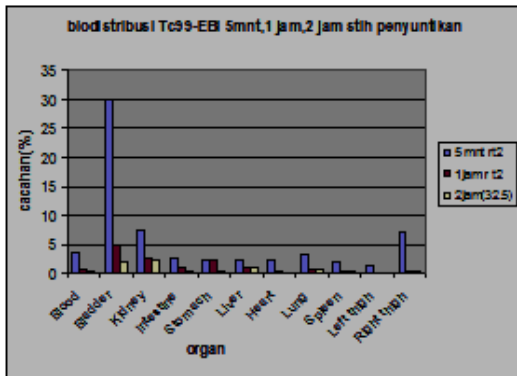
kromatografi kertas dan kromatografi lapis tipis. Optimalisasi hasil penandaan dilakukan dengan memvariasikan jumlah SnCl_2 .

HASIL DAN PEMBAHASAN

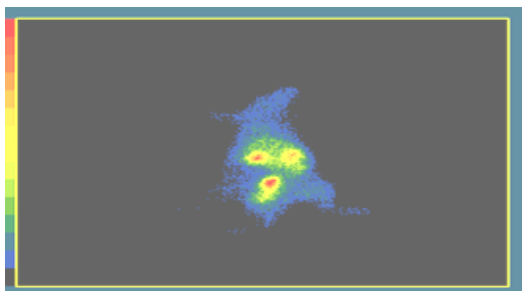
Pada pengembangan ^{99m}Tc - EBI (EDTA-Biotin), didapat bahwa kemurnian radiokimia ^{99m}Tc -EBI yang diperoleh dari hasil kromatografi kertas dan kromatografi lapis tipis diatas 90%. Hasil uji ikatan avidin menunjukkan bahwa ^{99m}Tc -EBI -AVIDIN sudah terbentuk, untuk profil elusi ^{99m}Tc - EBI- avidin menggunakan kolom sephadex G-50 dapat dilihat pada gambar 1. Uji biodistribusi menunjukkan bahwa cacahan pada otot yg diinflamasi lebih tinggi dari otot yang tidak diinflamasi. Hasil uji biodistribusi dari ^{99m}Tc -EBI pada mencit yg diinflamasi dapat dilihat pada gambar 2. Pencitraan pada tikus wistar dengan menggunakan kamera gamma cukup jelas, pencitraan ^{99m}Tc -EBI pada hewan tikus menggunakan kamera gamma bisa dilihat pada Gambar 3, dari seluruh hasil yang dicapai menunjukkan bahwa ^{99m}Tc -EBI hasil pengembangan PTRR bisa digunakan untuk sediaan radiofarmaka penatah inflamasi, tetapi masih perlu dilakukan uji klinis di rumah sakit.



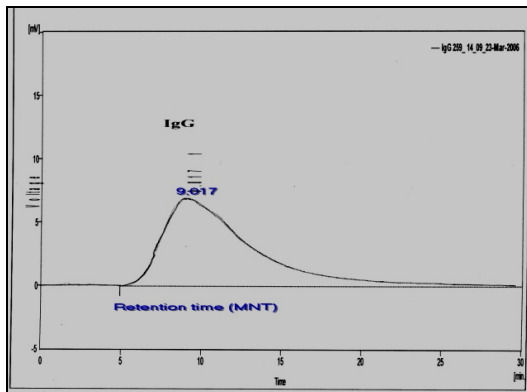
Gambar 1. Profil elusi ^{99m}Tc - EBI- avidin menggunakan kolom sephadex G-50^[13].



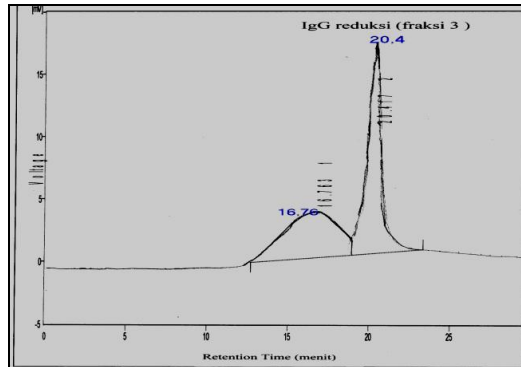
Gambar 2. Hasil uji biodistribusi dari ^{99m}Tc -EBI pada mencit yg diinflamasi ^[13].



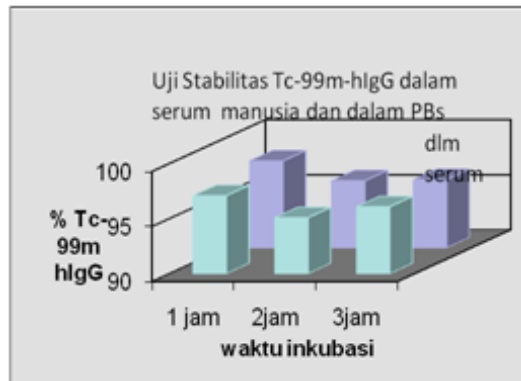
Gambar 3. Pencitraan ^{99m}Tc -EBI pada hewan tikus menggunakan gamma kamera ^[13].



Gambar 4. Kromatogram HPLC hIgG standar kolom SE250 BIORAD, eluen buffer phospat pH 7, detektor UV ^[14].



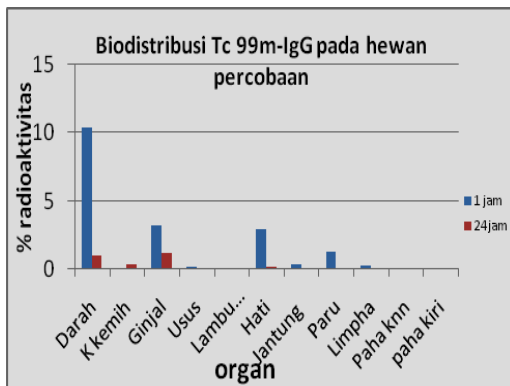
Gambar 5. Kromatogram HPLC hIgG hasil reduksi kolom SE250 BIORAD, eluen buffer phospat pH 7, detektor UV dengan panjang gelombang 280 nm ^[14].



Gambar 6. Uji stabilitas ^{99m}Tc -hIgG dalam serum manusia dan dalam PBS ^[14].

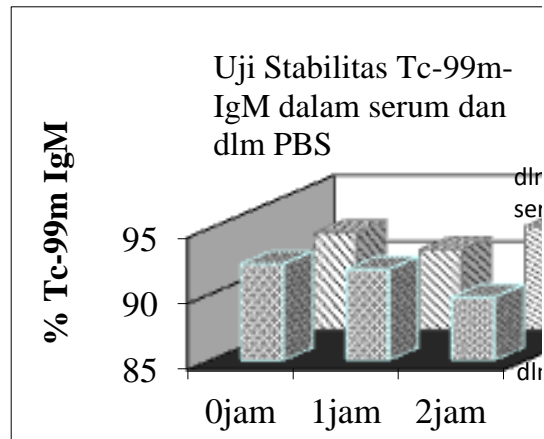
Pada pengembangan ^{99m}Tc – Human ImmunoglobulinG (^{99m}Tc -hIgG). Hasil pengujian dengan HPLC untuk hIgG standar menunjukkan puncak tunggal ditunjukkan pada Gambar 4 dan untuk hIgG hasil reduksi berupa 2 puncak menunjukkan bahwa telah terjadi fragmentasi molekul pada hIgG yang ditunjukkan pada Gambar 5. Untuk mengetahui stabilitas sediaan di dalam tubuh dilakukan uji stabilitas dalam serum manusia selama 1,2 dan 3 jam. Uji biodistribusi dilakukan pada mencit normal. Hasil analisis dengan kromatografi lapis

tipis/kromatografi kertas diperoleh kemurnian radiokimia ^{99m}Tc -hIgG lebih besar 95%. Hasil pengujian kestabilan dalam serum manusia menunjukkan kemurnian radiokimia masih stabil sampai 3 jam, hasil uji stabilitas ^{99m}Tc -hIgG dalam serum manusia dan dalam PBS ditunjukkan pada Gambar 6. Hasil uji biodistribusi menunjukkan akumulasi cacahan pada darah ginjal dan hati. Hasil uji biodistribusi Tc- ^{99m}Tc -IgG pada mencit normal ditunjukkan pada Gambar 7. Dari seluruh hasil yang dicapai menunjukkan bahwa ^{99m}Tc -hIgG hasil pengembangan PTRR bisa digunakan untuk sediaan radiofarmaka penatah inflamasi, tetapi masih perlu dilakukan uji praklinis dengan binatang percobaan yang diinfeksi dilanjutkan uji klinis di rumah sakit untuk penggunaan kebih lanjut.

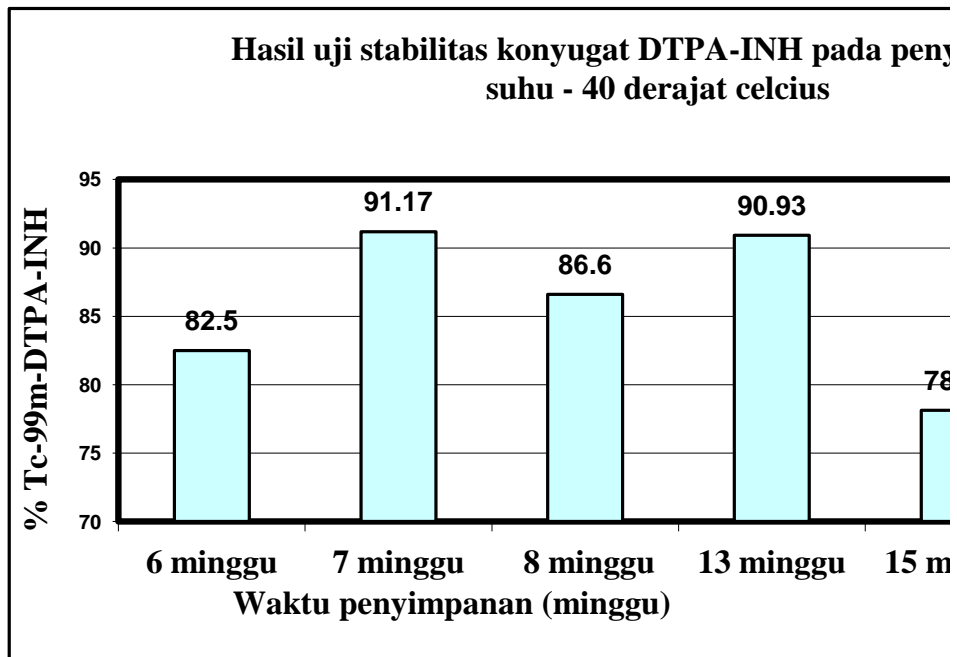


Gambar 7. Hasil uji biodistribusi Tc- ^{99m}Tc -IgG pada mencit normal^[14].

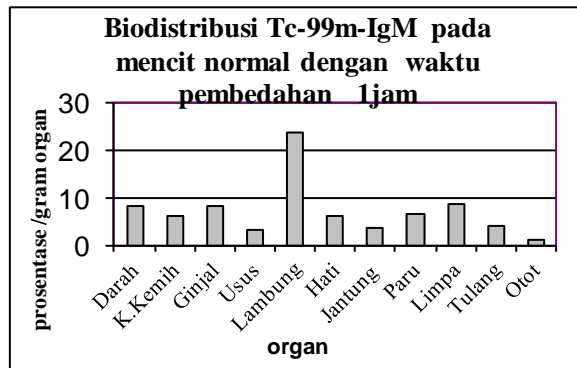
Pada pengembangan ^{99m}Tc – ImmunoglobulinM (^{99m}Tc -IgM). hasil uji stabilitas ^{99m}Tc -IgM dalam serum manusia dan dalam PBS ditunjukkan pada Gambar 8. Untuk mengetahui stabilitas sediaan dalam suhu kamar dilakukan uji stabilitas pada suhu kamar selama 1, 2 dan 3 jam, hasil uji stabilitas ^{99m}Tc -IgM pada suhu kamar ditunjukkan pada gambar 9. Hasil uji biodistribusi ^{99m}Tc -IgM pada mencit normal dan pada mencit yang diinflamasi ditunjukkan pada gambar 10 dan 11. Uji clearance dilakukan pada hewan percobaan tikus, hasil uji clearance ^{99m}Tc -IgM pada hewan percobaan tikus ditunjukkan pada Gambar 12 dan 13. Hasil pengujian kestabilan dalam serum manusia menunjukkan kemurnian radiokimia masih stabil sampai 2 jam setelah penandaan, pengujian kestabilan pada suhu kamar menunjukkan kemurnian radiokimia masih stabil sampai 3 jam, uji biodistribusi menunjukkan peningkatan akumulasi cacahan pada daerah yang diinflamasi (paha kanan) dibandingkan dg daerah yang tidak diinflamasi (paha kiri). Dari hasil uji clearance menunjukkan pada 47 jam setelah penyuntikan hanya sebagian kecil dari aktivitas ^{99m}Tc -IgM yang tertinggal dalam tubuh. Dari seluruh hasil yang dicapai menunjukkan bahwa hasil ^{99m}Tc -IgM pengembangan PTRR, bisa digunakan untuk sediaan radiofarmaka penatah inflamasi, tetapi masih perlu dilanjutkan uji klinis di rumah sakit untuk penggunaan kebih lanjut.



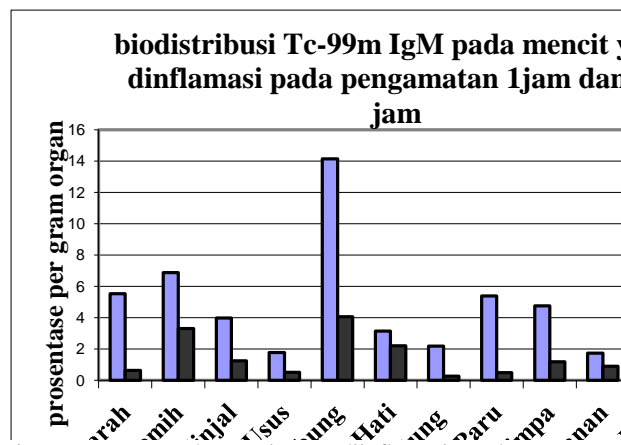
Gambar 8 . Uji stabilitas ^{99m}Tc -IgM dalam serum manusia dan dalam PBS 0,05M^[15].



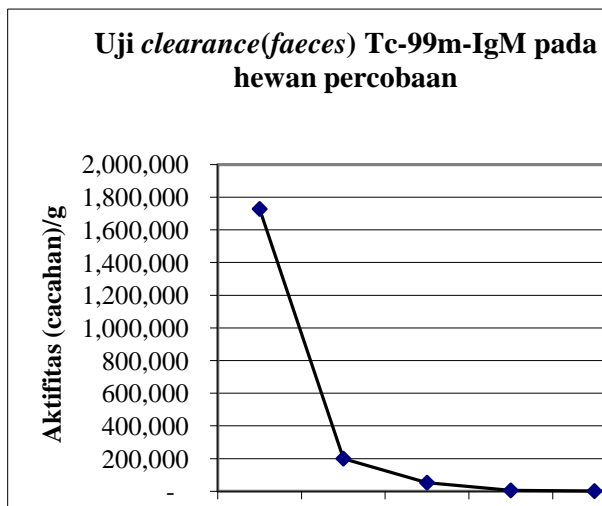
Gambar 9. Uji stabilitas ^{99m}Tc -IgM dalam suhu kamar^[15].



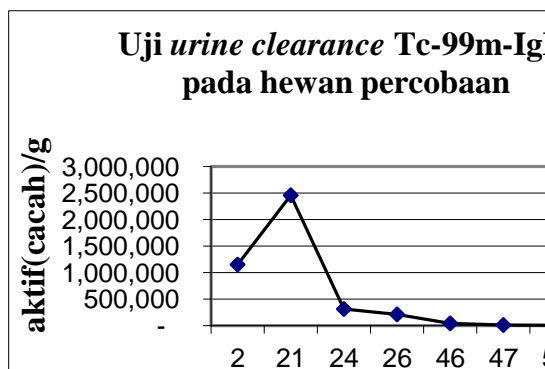
Gambar 10 Biodistribusi Tc-99m-IgM pada mencit normal untuk pengamatan 1 jam ^[15].



Gambar 11. Biodistribusi Tc-99m-IgM pada mencit yang diinflamasi untuk Pengamatan 1 jam dan 24 jam ^[15].



Gambar 12. Uji clearance (faeces) Tc-99m-IgM pada hewan percobaan [15].



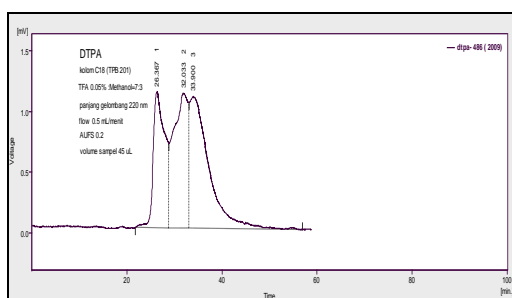
Gambar 13. Uji clearance (urine) Tc-99m-IgM pada hewan percobaan [15].

Pada pengembangan ^{99m}Tc -DTPA-INH hasil analisis dengan HPLC kolom C-18 dapat dilihat pada gambar 14, gambar 15 dan gambar 16. Dari gambar tersebut dapat dilihat bahwa tidak terdapat puncak yang sama dari DTPA maupun INH yang terdeteksi di kromatogram konjugat DTPA-INH, dengan demikian bisa disimpulkan bahwa semua DTPA maupun INH telah berubah menjadi konjugat DTPA INH. Hasil kemurnian radiokimia dengan kromatografi kertas/KLT untuk ^{99m}Tc -DTPA-INH pada variasi

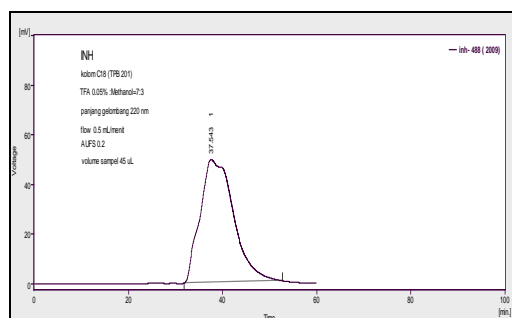
jumlah SnCl_2 dapat dilihat pada gambar 17. Hasil optimalisasi menunjukkan penambahan SnCl_2 yang terbaik adalah sebanyak 200 μg karena mendapatkan hasil % ^{99m}Tc -DTPA-INH yang terbesar. Uji stabilitas konjugat DTPA-INH yang belum dilabel terhadap penyimpanan dilakukan untuk menentukan waktu kadaluwarsanya (*shelf life*). Uji stabilitas dilakukan tiap minggu dengan cara konjugat ditandai dengan ^{99m}Tc dan dilakukan analisis efisiensi pelabelan dan kemurnian radiokimia

menggunakan kromatografi lapis tipis/kromatografi kertas. Hasil uji stabilitas sediaan DTPA-INH dalam penyimpanan dapat dilihat pada dan gambar 18. Dari hasil uji stabilitas konyugat ini bisa disimpulkan bahwa konyugat DTPA-INH masih stabil pada minggu ke 13. Hasil uji Stabilitas ^{99m}Tc -DTPA-INH pada suhu kamar dapat dilihat pada gambar 19, pengamatan dilakukan pada 0 jam, 1 jam dan 3 jam setelah waktu inkubasi. Hasil uji stabilitas pada suhu kamar menunjukkan ^{99m}Tc -DTPA-

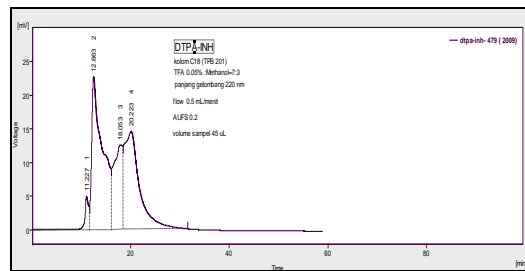
INH masih stabil pada pengamatan sampai 3 jam setelah waktu penandaan. Dari seluruh hasil yang dicapai menunjukkan konyugasi DTPA-INH telah berhasil dilakukan oleh PTRR-BATAN, kemurnian radiokimia bisa mencapai 91% didapatkan pada penambahan SnCl_2 sebanyak 200 μg ram. Radiofarmaka ^{99m}Tc -DTPA-INH stabil pada suhu kamar sampai 3 jam setelah penandaan serta konyugat DTPA-INH stabil dalam penyimpanan sampai 13 minggu pada suhu - 40°C.



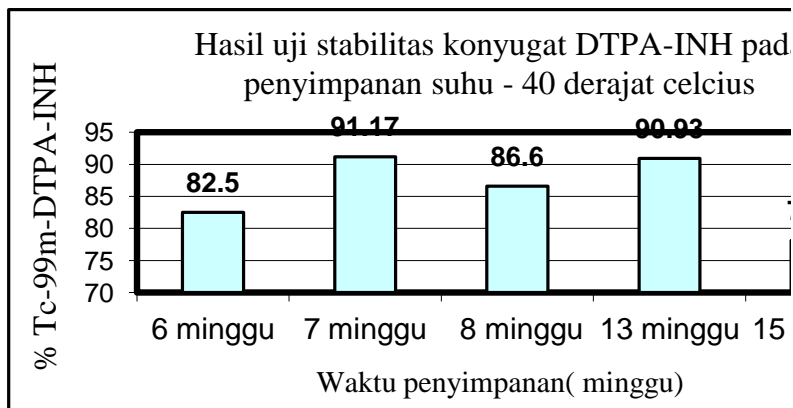
Gambar 14. Kromatogram HPLC DTPA kolom C-18 (TPB 201), eluen TFA 0,05%:metanol (7 : 3), *flow rate* 0,5 ml/mnt detektor UV dengan panjang gelombang 220 nm [16].



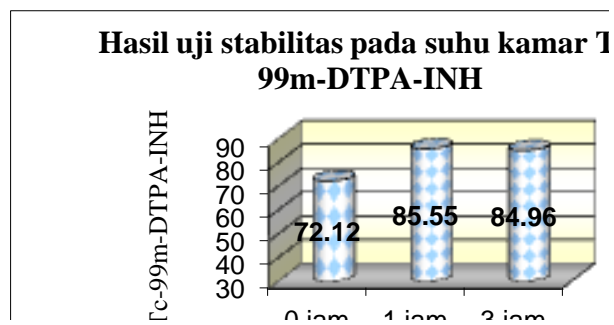
Gambar 15. Kromatogram HPLC INH kolom C-18 (TPB 201), eluen TFA 0,05%:metanol [16].



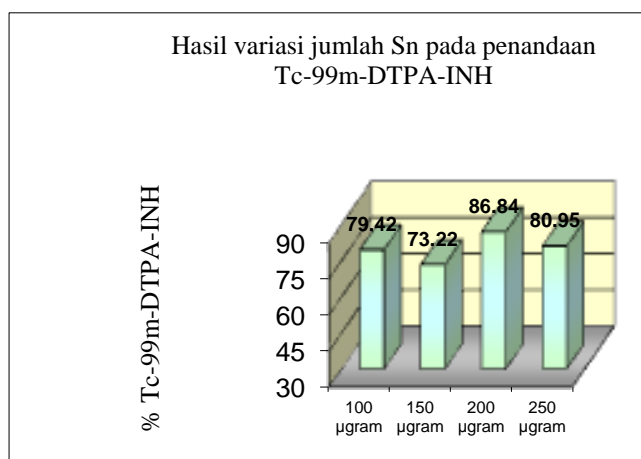
Gambar 16.. Kromatogram HPLC konyugat DTPA-INH kolom C-18 (TPB 201), eluen TFA 0,05% : metanol (7 : 3) *flow rate* 0,5 ml/mnt detektor UV dengan panjang gelombang 220 nm [16].



Gambar 17. Hasil uji stabilitas sediaan DTPA-INH dalam penyimpanan [16].



Gambar 18. Hasil uji stabilitas Tc-99m-DTPA-INH pada suhu kamar [16].



Gambar 19. Hasil variasi jumlah jumlah SnCl₂ Pada penandaan Tc-99m-DTPA-INH^[16].

KESIMPULAN

Dari seluruh hasil yang dicapai terbukti bahwa semua radiofarmaka hasil pengembangan mempunyai kemurnian radiokimia yg cukup tinggi > 90% dan dapat digunakan untuk sediaan radiofarmaka penatah inflamasi, tetapi masih perlu dilakukan uji klinis lanjutan di rumah sakit.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Kepala Pusat Teknologi Radioisotop & Radiofarmaka (Ibu Dra Siti Darwati MSc), Kepala Bidang Teknologi Radiofarmaka (Bp DR Rohadi Awaludin), serta rekan-rekan lain di PTRR-BATAN yang tidak bisa disebutkan satu persatu yang telah membantu terlaksananya tulisan ini.

DAFTAR PUSTAKA

- H.J.J.M. Renen, F.H.M. Corstens, W.J.G. Oyen, et al., "New concepts infection /inflammation imaging ", *Q J Nucl Med* 2001,45:167-73.
- Lavander JP, Lowe J, Baker JR, Burns JI, Chaudri MA, Gallium-67 citrate scanning in neoplastic and inflammatory lesion. *Br J Rad*, 1971 ;44:361-366.
- Locker JT, Seybold K, Andres RY, et al. Imaging of inflammatory and infectious lesion after injection of radioiodinated monoclonal antigranulocyte antibodies. *Nucl Med Commun*. 1986;7:659-670.
- Rusckowski M, Fitz B, Hnatowich DJ. Localization of infection using streptavidin and biotin; an alternative to nonspecific polyclonal immunoglobulin. *J Nucl Med*. 1992;33:1810-1815.
- BABICH j, Graham W, Barrow S, et al. Technetium-99m-labelled chemotactic peptides; comparison with indium-111-labelled white blood cells for localizing acute bacterial infection in the rabbit. *J Nucl Med*. 1993;34:2176-2184.
- Roitt IM. *Essential immunology*. 6th edn. Oxford: Blackwell Scientific 1989.
- A. Hussen S. Kartamiharja. *Peranan Teknik Kedokteran Nuklir dalam Penentuan fokus*

- Infeksi. Kumpulan Makalah Pertemuan Ilmiah Dwi tahunan PKBNI-PKNI-BATAN, Jakarta, 2002, 103-111.
8. Palestro CJ, Weiland FL, Seabold JE et al. Localizing infection with a technetium - ^{99m}Tc -labeled peptide: initial results. *Nuc Med Commun* 2001; 22(6):695-701.
 9. Fogelman I. Bone scanning in clinical Nuclear Medicine, 3rd ed, Maisey, Britton and Coiler Eds, Chapman & Hall Medical, London, 1991:147-150.
 10. Swasono R Tamat. Radiofarmaka dan Karakter idealnya. Materi Pelatihan Radiofarmaka untuk staf pengajar perguruan tinggi, PRR-BATAN-Serpong, 2004.
 11. Rohadi Awaludin. Radioisotop Teknesium- ^{99m}Tc dan Kegunaannya, Buletin Alara, volume 11 No2 Desember 2011.
 12. Widyastuti W. Produksi Sediaan Radiofarmaka dan Senyawa Bertanda, . Materi Pelatihan Radiofarmaka untuk staf pengajar perguruan tinggi, PRR-BATAN-Serpong, 2004.
 13. Laksmi dkk, Preparasi dan uji biodistribusi ^{99m}Tc - Human immunoglobulin G, Prosiding Seminar Nasional Penelitian dan Pengelolaan Perangkat Nuklir , PTAPB-BATAN, Yogyakarta, 5 September 2007.
 14. Laksmi dkk, Penandaan ^{99m}Tc -EBI yg akan digunakan sebagai Preparat Penatah Inflamasi”, pada PPI Penelitian Dasar Ilmu Pengetahuan dan Teknologi Nuklir, PPPTM-BATAN, Yogya. Juli 2004.
 15. laksmi dkk, “Stabilitas dan uji biodistribusi ^{99m}Tc - Iimmunoglobulin M, Prosiding Seminar Nasional Penelitian dan Pengelolaan Perangkat Nuklir, PTPAB-BATAN, Yogyakarta, 6 Oktober 2009.
 16. Laksmi dkk, Preparasi ^{99m}Tc - DTPA-INH untuk diagnosis tuberkulosis, Prosiding Seminar Nasional Penelitian dan Pengelolaan Perangkat Nuklir , PTPAB-BATAN, Yogyakarta, 28 September 2010.