

Penandaan Kanamycin dengan Radionuklida Teknesium- 99m Sebagai Sediaan Untuk Deteksi Dini Penyakit Infeksi

The Labeling of Kanamycin Using Radionuclide of Technetium As An Agent for Early Detection of Infectious Diseases

Eva Maria Widyasari, Nurlaila Zainuddin dan Witri Nuraeni

Pusat Teknologi Nuklir Bahan dan Radiometri, BATAN

Jl. Tamansari No. 71 Bandung

Email : evamaria@batan.go.id

Diterima 30 Mei 2013; Disetujui 04 September 2013

ABSTRAK

Penandaan Kanamycin dengan Radionuklida Teknesium-99m Sebagai Sediaan Untuk Deteksi Dini Penyakit Infeksi. Penyakit infeksi masih menjadi penyebab utama kematian di dunia. Deteksi dini dan penentuan lokasi infeksi yang tepat dan akurat melalui pencitraan menggunakan teknik nuklir dapat mempermudah pengobatannya. Antibiotik bertanda radioaktif mampu menjadi solusi untuk membedakan antara *infective inflammatory* dan *non-infective inflammatory*. Kanamycin merupakan antibiotik yang digunakan untuk pengobatan infeksi dimana obat-obat infeksi lain seperti penisilin dan beberapa obat infeksi lain yang kurang ampuh tidak dapat digunakan. Penelitian ini bertujuan menentukan kondisi optimum penandaan ^{99m}Tc-kanamycin untuk memperoleh efisiensi penandaan yang tinggi. Dalam percobaan, kanamycin telah berhasil ditandai dengan teknesium-99m melalui metode penandaan tidak langsung dengan menggunakan pirofosfat sebagai *co-ligand*. Efisiensi penandaan dan penentuan kemurnian radiokimia senyawa tersebut secara simultan ditentukan dengan metode kromatografi kertas menaik menggunakan kertas Whatman 3 sebagai fase diam dan aseton sebagai fase gerak untuk memisahkan pengotor radiokimia dalam bentuk ^{99m}Tc-perteknetat; sedangkan pengotor dalam bentuk ^{99m}Tc-tereduksi dipisahkan dengan menggunakan fase diam ITLC-SG dan fase gerak NaOH 0,5 N. Kondisi penandaan optimal diperoleh pada penggunaan 6 mg kanamycin, 300 µg SnCl₂, 1,5 mg Na-pirofosfat, dan pH=6. Waktu inkubasi selama 0-30 menit pada temperatur kamar, memberikan efisiensi penandaan 96,54 ± 0,36 %. Berhasilnya penandaan kanamycin dengan efisiensi yang tinggi ini menjadikan ^{99m}Tc-kanamycin berpeluang untuk dijadikan sebagai sediaan radiofarmasi untuk deteksi dini penyakit infeksi.

Kata kunci : kanamycin, teknesium-99m, penandaan, infeksi

ABSTRACT

The Labeling of Kanamycin Using Radionuclide of Technetium As An Agent for Early Detection of Infectious Diseases. Infectious diseases are still the leading cause of death in the world. Early detection and determination of the exact location of infection and accurate imaging through the use of nuclear techniques can facilitate treatment. Antibiotics radioactive labeled compound otherwise be able to be a solution to distinguish between infective and non-infective inflammatory. Kanamycin is an antibiotic used for the treatment of infections where other drugs such as penicillin and several other drugs that are less potent infection can not be used. This study aims to determine the optimum labeling conditions of ^{99m}Tc-kanamycin in order to obtain high labeling efficiency. Kanamycin has successfully labeled with technetium-99m through indirect labeling method using pyrophosphate as a co-ligand. Labeling efficiency and determination of radiochemical purity of these compounds simultaneously determined by ascending paper chromatography using Whatman paper 3 as the stationary phase, and acetone as the mobile phase to separate the radiochemical impurities

in the form of ^{99m}Tc -pertechnetate; while impurities in the form of reduced ^{99m}Tc -separated by using the stationary phase ITLC-SG and 0.5 N NaOH as mobile phase. The result showed that the optimal labeling conditions was obtained on the use of 6 mg kanamycin, 300 mg SnCl_2 , 1.5 mg of Na-pyrophosphate, and pH = 6. The incubation time of 0-30 min at room temperature, provide labeling efficiency of $96.54 \pm 0.36\%$. The successful of kanamycin labeling with high efficiency makes ^{99m}Tc -kanamycin potentially to be used as a radiopharmaceutical for the early detection of infectious diseases.

Key words : kanamycin, technetium-99m, labeling, infection

PENDAHULUAN

Infeksi merupakan penyakit yang penyebarannya sangat luas dan dapat menjangkiti seluruh lapisan masyarakat. Pada tahun 2007 hingga 2008 angka kematian akibat infeksi menduduki peringkat kedua tertinggi di Indonesia setelah penyakit sistem sirkulasi darah [1]. Penentuan daerah terjadinya infeksi dengan cepat dan tepat dapat mempermudah dalam mengatasi penyebab penyakit ini. Teknik diagnosis dengan metode pencitraan menggunakan peralatan diantaranya MRI, USG dan CT-Scan terkadang tidak dapat digunakan secara spesifik untuk mendeteksi lokasi infeksi yang terjadi pada bagian tubuh yang sangat dalam (*deep seated infection*), misalnya dalam tulang dan persendian [2]. Keberadaan metode pencitraan berbasis teknik nuklir menggunakan radiofarmaka yang spesifik, memberi solusi pemecahan masalah ini.

Infeksi adalah keadaan masuknya mikroorganisme patogen ke dalam tubuh makhluk hidup, kemudian berkembangbiak dan menyebabkan terjadinya kerusakan jaringan tubuh yang ditandai dengan timbulnya berbagai macam gejala penyakit. Infeksi sebagian besar diikuti dengan peradangan atau inflamasi, yang didefinisikan sebagai reaksi mikrosirkulasi yang ditandai dengan perpindahan cairan dan sel darah putih dari darah ke dalam jaringan ekstraselular [2]. Sejak awal tahun 2000 beberapa peneliti telah mengembangkan kit diagnostik untuk infeksi dengan menggunakan senyawa-senyawa antibiotik yang dalam perkembangannya diketahui lebih efektif

untuk membedakan antara inflamasi yang disebabkan karena infeksi (*infective inflammatory*) atau yang bukan disebabkan oleh infeksi (*non-infective inflammatory*). Kit diagnostik untuk infeksi dengan menggunakan senyawa antibiotik yang telah berhasil diteliti dan dikembangkan tersebut diantaranya adalah kit diagnostik ^{99m}Tc -siprofloksasin dan ^{99m}Tc -etambutol [3,4]. Kedua kit tersebut telah melalui uji klinis dan direkomendasikan oleh dokter-dokter di komunitas kedokteran nuklir sebagai kit untuk diagnosis infeksi. Namun demikian, mengingat beragamnya jenis infeksi disertai dengan mekanisme kerja yang berbeda, masih diperlukan sediaan-sediaan diagnostik yang lebih selektif berbasis antibiotik bertanda radioaktif.

Kanamycin merupakan antibiotik yang termasuk dalam golongan aminoglikosida yang bekerja menghambat proses sintesis protein mikroorganisme, dan termasuk golongan antibiotika berspektrum luas, sehingga dapat berinteraksi dengan bakteri Gram negatif maupun Gram positif. Kanamycin ditemukan pertama kali di Jepang pada tahun 1957 oleh Umezawa dkk, diperoleh dari filtrat kultur *Streptomyces kanamyceticus* [5]. Kanamycin digunakan untuk pengobatan infeksi jika penisilin ataupun obat lain yang kurang kuat aktivitas antibakterinya tidak dapat digunakan. Adapun infeksi yang biasanya diobati menggunakan kanamycin adalah infeksi pada saluran pernafasan, kulit, jaringan lunak, perut, dan infeksi pada saluran kemih [6,7,8].

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Benveniste dan Davies mengenai *structure-activity relationship* dari antibiotik

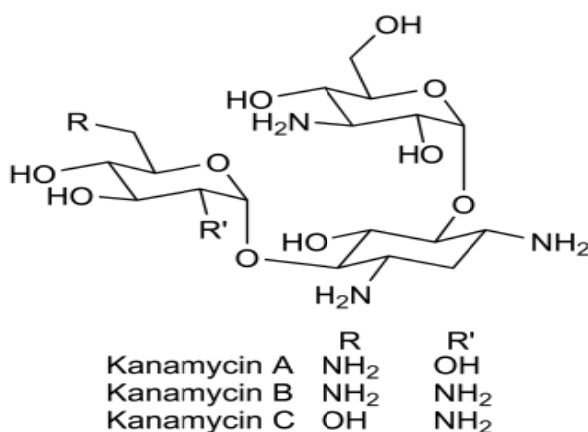
golongan aminoglikosida, dinyatakan bahwa keaktifan dari antibiotik golongan ini ada kaitannya dengan posisi gugus hidroksil dan amina sebagai substituen pada R dan R' (Gambar 1). Kanamycin B dan C merupakan kanamycin produk turunan dari kanamycin A. Dari uji daya hambat antibiotik kanamycin terhadap *R17 phage RNA* secara *invitro*, menunjukkan bahwa kanamycin B memiliki aktivitas yang lebih kuat dibandingkan kanamycin A, sedangkan kanamycin C memiliki aktivitas paling lemah bila dibandingkan kanamycin A dan B [9].

BAHAN DAN METODE

Bahan dan Alat

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini meliputi: kanamycin sulfat (Meiji), tin(II) klorida/ SnCl_2 (Sigma-Aldrich), natrium pirofosfat (E. Merck), aseton (E. Merck), natrium hidroksida (E. Merck), natrium klorida fisiologis (IPHA), aquabidest steril (IPHA), pH indikator universal (E. Merck), kertas Whatman 3 dan ITLC-SG (Agilent).

Peralatan yang digunakan dalam penelitian ini meliputi: kalibrator dosis



Gambar 1. Struktur Kanamycin

Di samping cara kerjanya, pemilihan kanamycin sebagai antibiotika yang ditandai oleh radionuklida ^{99m}Tc didasarkan pada strukturnya (Gambar 1) yang memiliki beberapa gugus fungsi, seperti $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, dan $-\text{O}-$, sehingga mudah berikatan dengan ^{99m}Tc [6].

Dalam penelitian ini telah dilakukan penandaan kanamycin sulfat, yaitu kanamycin A yang berikatan dengan gugus sulfat, dengan memvariasikan beberapa parameter, antara lain jumlah ligan kanamycin, jumlah reduktor, pH reaksi, dan waktu inkubasi. Penandaan kanamycin dengan teknesium-99m diharapkan menghasilkan senyawa bertanda yang dapat digunakan sebagai kit diagnostik baru untuk infeksi.

(Victoreen), *Vortex Mixer*, *Single Channel Analyzer* (Ortec), seperangkat alat kromatografi, seperangkat alat elektroforesis dan peralatan gelas.

Penandaan kanamycin dengan metode tidak langsung

Roohi dkk [4], menyatakan bahwa kanamycin dapat ditandai dengan metode langsung menggunakan SnCl_2 sebagai reduktor. Roohi mendapatkan kondisi optimum penandaan dengan formulasi 5 mg kanamycin, 20 μg SnCl_2 , pH reaksi 6-7 dengan waktu inkubasi 30 menit dan volume akhir larutan adalah 2 mL. Namun demikian, dari beberapa kali percobaan ulang yang dilakukan penulis, ternyata penggunaan kadar SnCl_2 sebesar 20 μg dan

bahkan hingga 35 µg, masih memberikan pengotor radiokimia dalam bentuk $^{99m}\text{TcO}_4^-$ yang cukup tinggi, sedangkan peningkatan jumlah SnCl_2 mengakibatkan kekeruhan pada saat pH-nya dinaikkan ke 6-7. Karena itu, penandaan tidak langsung dengan menggunakan pirofosfat sebagai *co-ligand* atau *bifunctional agent* menjadi solusi alternatif yang diamati penulis.

Penandaan dilakukan dengan menambahkan sejumlah larutan Sn-pirofosfat ke dalam larutan kanamycin, pH larutan diatur menjadi 6-7 dengan penambahan NaOH /HCl 0,1N, kemudian ke dalam campuran ditambahkan ^{99m}Tc -perteknetat sehingga volume akhir campuran adalah 2 mL. Campuran selanjutnya diinkubasi selama 30 menit pada suhu kamar.

Penentuan kemurnian radiokimia ^{99m}Tc -kanamycin

Efisiensi penandaan dan penentuan kemurnian radiokimia ^{99m}Tc -kanamycin dilakukan secara simultan dengan teknik kromatografi kertas menaik menggunakan kertas Whatman 3 (10 x 1 cm) sebagai fase diam dan aseton sebagai fase gerak untuk memisahkan pengotor dalam bentuk ^{99m}Tc -perteknetat ($^{99m}\text{TcO}_4^-$), sedangkan untuk pengotor dalam bentuk ^{99m}Tc -tereduksi ($^{99m}\text{TcO}_2$) dipisahkan dengan menggunakan fase diam ITLC-SG (10 x 1 cm) dengan fase gerak NaOH 0,5 N. Kromatogram setelah dikeringkan, dipotong-potong sepanjang 1 cm, kemudian radioaktivitas yang terdapat pada masing-masing potongan dicacah dengan alat *Single Channel Analyzer*.

Optimasi jumlah reduktor Sn-pirofosfat

Pembuatan larutan Sn-pirofosfat dilakukan dengan menambahkan 5 mg SnCl_2 ke dalam vial berisi larutan natrium pirofosfat (25 mg/5 mL), kemudian didiamkan beberapa menit, dan dikocok dengan *vortex mixer* hingga larut sempurna.

Penentuan jumlah reduktor optimal dilakukan sebagai berikut: Ke dalam vial yang berisi larutan kanamycin (5 mg/mL) ditambahkan larutan Sn-pirofosfat dengan

jumlah yang bervariasi (100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 dan 500 µL). Larutan diatur pHnya menjadi 6-7, kemudian ke dalam campuran tersebut ditambahkan larutan $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$ dengan radioaktivitas 2-5 mCi dan volume larutan diatur sedemikian rupa hingga volume akhir 2 mL. Campuran dikocok dengan *vortex mixer* sampai larut sempurna dan diinkubasi pada temperatur ruang selama 30 menit. Penetapan efisiensi penandaan dilakukan sekaligus dengan penentuan kemurnian radiokimia ^{99m}Tc -kanamycin menggunakan metode kromatografi seperti pada penentuan kemurnian radiokimia ^{99m}Tc -kanamycin.

Optimasi pH reaksi

Ke dalam lima vial yang masing-masing berisi 1 mL larutan kanamycin (5mg/mL) ditambahkan 300 µL larutan Sn-pirofosfat (1 mg SnCl_2 + 5 mg Na-pirofosfat /mL). Campuran dikocok dengan *vortex mixer* hingga homogen. Masing-masing pH larutan diatur menjadi 4,5,6,7 dan 8 dengan menambahkan larutan NaOH atau HCl 1 N, kemudian ke dalam campuran tersebut ditambahkan larutan $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$ dengan radioaktivitas 2-5 mCi, dan volume larutan diatur sedemikian rupa sehingga volume akhir 2 mL. Campuran dikocok dengan *vortex mixer* sampai homogen dan diinkubasi pada temperatur ruang selama 30 menit. Efisiensi penandaan ditentukan dari kemurnian radiokimia ^{99m}Tc -kanamycin yang dilakukan dengan metode kromatografi seperti pada penentuan kemurnian radiokimia ^{99m}Tc -kanamycin.

Optimasi jumlah kanamycin (ligan)

Ke dalam masing-masing vial yang berisi kanamycin dengan jumlah bervariasi (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, dan 8 mg/mL) ditambahkan 300 µL larutan Sn-pirofosfat (1 mg SnCl_2 + 5 mg Na-pirofosfat /mL). Dengan penambahan larutan NaOH atau HCl 1 N semua larutan diatur pH-nya menjadi 6, kemudian ke dalam campuran tersebut ditambahkan larutan $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$ dengan radioaktivitas 2-5 mCi dan volume akhir menjadi 2 mL. Campuran dikocok

dengan *vortex mixer* dan diinkubasi pada temperatur ruang selama 30 menit. Efisiensi penandaan dan kemurnian radiokimia ^{99m}Tc -kanamycin dilakukan dengan metode kromatografi seperti yang tertulis pada penentuan kemurnian radiokimia ^{99m}Tc -kanamycin.

Optimasi waktu inkubasi

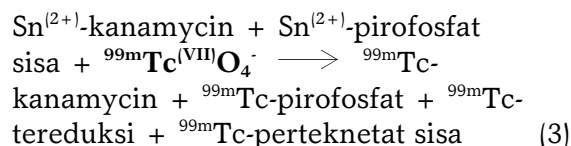
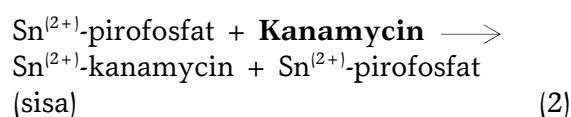
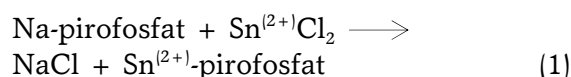
Penandaan dilakukan dengan menggunakan kadar optimal kanamycin yang diperoleh dari percobaan 2.6 (6mg/mL), 300 μl larutan Sn-pirofosfat (1 mg SnCl_2 + 5 mg Na-pirofosfat /mL), pH diatur menjadi 6 dengan penambahan larutan HCl atau NaOH 1 N, kemudian ke dalam campuran tersebut ditambahkan larutan $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$ dengan radioaktivitas 2-5 mCi sehingga volume akhir menjadi 2 mL. Campuran dikocok dengan *vortex mixer* sampai homogen dan diinkubasi pada temperatur ruang dengan waktu yang bervariasi yaitu 0, 5, 10, 15, 20, 25 dan 30 menit. Waktu inkubasi optimum adalah waktu yang memberikan kemurnian radiokimia yang tinggi. Penentuan kemurnian radiokimianya dilakukan dengan metode kromatografi kertas seperti tertera dalam penentuan kemurnian radiokimia ^{99m}Tc -kanamycin.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini diawali dengan mencari metode penandaan yang sesuai untuk kanamycin. Radioisotop yang umumnya digunakan dalam penandaan sediaan radiofarmasi untuk tujuan diagnosis adalah teknesium-99m (^{99m}Tc). Pemilihan radioisotop ini didasarkan pada karakteristik fisiko-kimianya, yaitu memiliki waktu paruh yang pendek (6,02 jam), pemancar sinar gamma (γ) murni dengan energi 140,5 keV yang sangat ideal untuk pencitraan menggunakan kamera gamma. Dari beberapa kajian pustaka, energi suatu radioisotop yang disarankan untuk pencitraan menggunakan kamera gamma adalah dengan rentang energi 30-300 keV [10,11].

Berdasarkan struktur kimia seperti dituliskan pada Gambar 1, kanamycin memiliki beberapa gugus fungsi pendonor elektron, seperti $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, dan $-\text{O}-$, karena itu, senyawa ini memungkinkan untuk berikatan dengan radioisotop ^{99m}Tc . Penandaan kanamycin ini dilakukan mengacu pada prosedur yang dilakukan Roohi dkk [6]. Namun demikian, berdasarkan beberapa percobaan ulangan yang dilakukan penulis, ternyata hasil penandaan dengan prosedur ini masih menunjukkan tingkat kemurnian radiokimia yang rendah yaitu berkisar $\pm 78,52\%$ dengan pengotor $^{99m}\text{TcO}_4^-$ nya cukup tinggi, dan larutan akan menjadi keruh apabila kadar reduktornya (SnCl_2) ditingkatkan. Oleh karena itu, penambahan suatu *coligan/bifunctional agent* yang akan mempermudah reaksi penandaan kanamycin dengan teknesium-99m dapat menjadi solusi alternatif. Kanamycin berhasil ditandai dengan teknesium-99m melalui metode penandaan tidak langsung, yaitu penandaan dengan penambahan koligan pirofosfat yang diprediksi akan berikatan terlebih dahulu dengan ion Sn^{2+} membentuk kompleks Sn(II)-pirofosfat [12].

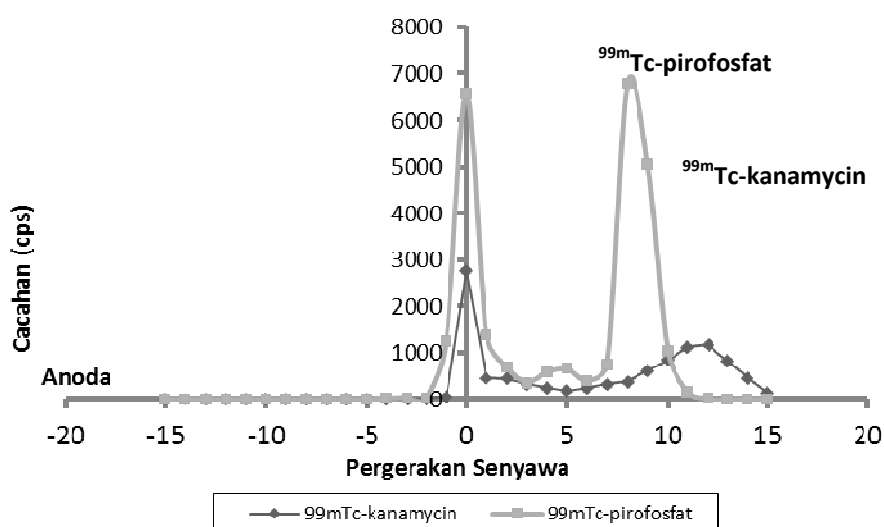
Reaksi yang terjadi adalah sebagai berikut:



Proses penandaan "tidak langsung" seperti terlihat pada reaksi (1), (2), dan (3), akan menghasilkan pengotor ^{99m}Tc -pirofosfat yang dengan metode kromatografi tidak dapat dipisahkan dari ^{99m}Tc -kanamycin. Untuk membuktikan bahwa senyawa bertanda yang terbentuk adalah ^{99m}Tc -

kanamycin, maka dilakukan analisis perbandingan dengan menggunakan pirofosfat bertanda teknesium-99m (^{99m}Tc -pirofosfat) sebagai kontrol. Hasil analisis dengan elektroforesis kertas memberikan data seperti terlihat pada Gambar 2. Dari Gambar 2 terlihat bahwa ada perbedaan antara jarak migrasi puncak ^{99m}Tc -kanamycin dan puncak ^{99m}Tc -pirofosfat. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa bertanda yang terbentuk adalah ^{99m}Tc -kanamycin.

kanamycin. Parameter pertama yang dioptimasi adalah memvariasikan jumlah reduktor yang digunakan. Dari hasil percobaan diperoleh data bahwa jumlah reduktor mulai 250 μg hingga 500 μg memiliki nilai kemurnian radiokimia (KRK) di atas 95 % dengan pola grafik yang relatif stabil (Gambar 3). Oleh karena itu diambil nilai 300 μg sebagai jumlah reduktor optimumnya, pemilihan ini didasarkan pada pola grafik pada Gambar 3 yang

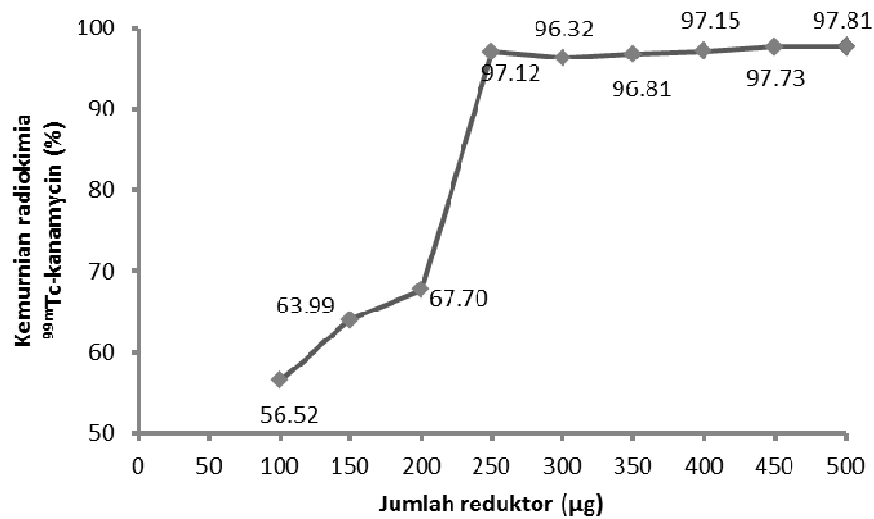


Gambar 2. Grafik perbandingan hasil elektroforesis antara ^{99m}Tc -kanamycin dengan ^{99m}Tc -pirofosfat

Setelah diperoleh metode penandaan yang sesuai, tahap selanjutnya adalah menentukan kondisi penandaan yang ideal untuk menghasilkan efisiensi penandaan yang maksimal. Menurut United State Pharmacopeia [13], secara umum persyaratan kemurnian radiokimia untuk radiofarmaka bertanda teknesium-99m adalah tidak lebih kecil dari 90%, sedangkan menurut British Pharmacopeia [14], pengotor radiokimia dalam bentuk ^{99m}Tc -perteknetat bebas maksimal adalah 5 %. Untuk mendapatkan kondisi tersebut, maka dilakukan optimasi pada beberapa parameter yang sangat mempengaruhi reaksi pembentukan senyawa bertanda ^{99m}Tc -

menunjukkan bahwa pada konsentrasi 250 μg KRK ^{99m}Tc -kanamycin baru mulai di atas 95% dan peningkatan kadar SnCl_2 di atas 250 μg tidak signifikan pengaruhnya terhadap KRK ^{99m}Tc -kanamycin. Oleh karena itulah kadar SnCl_2 dipilih sedikit di atas besaran 250 μg , yaitu 300 μg sekaligus untuk mengantisipasi jika ada penyimpangan pada proses penimbangan.

Parameter kedua yang ditentukan adalah pH reaksi. Derajat keasaman atau pH reaksi merupakan parameter penting yang perlu diperhatikan karena sangat berpengaruh terhadap kestabilan dan kelarutan senyawa obat tersebut dalam air. Percobaan tersebut dilakukan dengan

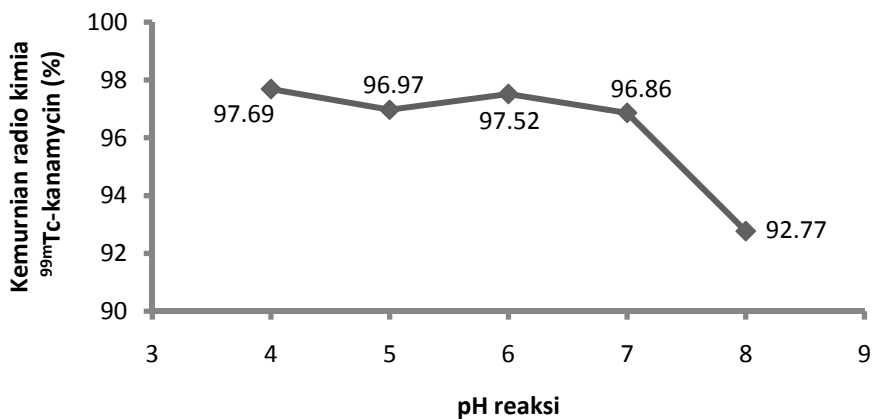


Gambar 3. Grafik optimasi jumlah reduktor pada ^{99m}Tc-kanamycin

memvariasikan pH reaksi yang hasilnya disajikan dalam Gambar 4. Hasil percobaan menunjukkan bahwa pH reaksi dari 4-7 menghasilkan nilai kemurnian radiokimia > 95%. Kondisi pH optimum yang dipilih untuk menentukan parameter berikutnya adalah pH 6 karena pH tersebut memiliki nilai kemurnian radiokimia yang paling tinggi dan mendekati suasana netral, sehingga dalam aplikasinya nanti ke manusia tidak akan menimbulkan rasa nyeri ketika disuntikkan. Adapun *range* pH yang dapat diterima untuk sediaan yang akan diberikan secara intravena adalah 3 - 10,5, sedangkan sediaan yang diberikan tidak

secara intravena range pHnya adalah 4-9 [15].

Parameter ketiga yang ditentukan adalah jumlah kanamycin. Dari percobaan dengan memvariasikan jumlah kanamycin diperoleh persentase kemurnian radiokimia atau efisiensi penandaan seperti disajikan pada Gambar 5. Dari percobaan diperoleh bahwa jumlah kanamycin yang memberikan nilai kemurnian radiokimia tertinggi adalah pada kadar kanamycin 6 mg, dan nilai ini digunakan untuk menentukan parameter berikutnya. Walaupun demikian, jumlah kanamycin 4, 5, 7 dan 8 mg sebenarnya juga dapat digunakan karena menghasilkan nilai

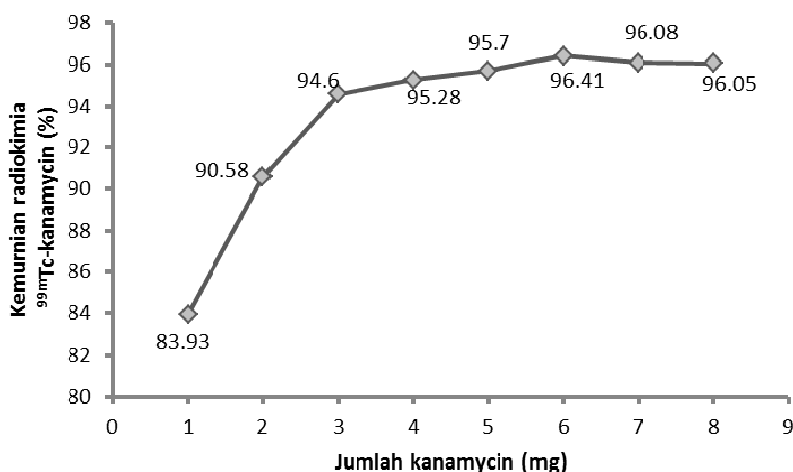


Gambar 4. Grafik optimasi pH reaksi ^{99m}Tc-kanamycin

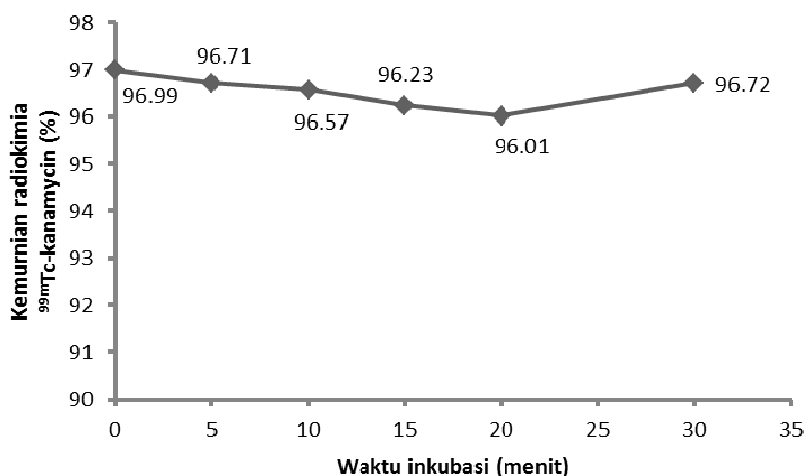
kemurnian radiokimia di atas 95 %. Jumlah kanamycin ini cukup rendah bila dibandingkan dengan dosis pemberian kanamycin untuk pengobatan pasien TB dewasa adalah 15-20 mg/Kg berat badan per hari [16].

Parameter terakhir yang ditentukan adalah waktu inkubasi. Kondisi inkubasi ideal dilakukan pada temperatur ruang karena dalam aplikasinya nanti akan memudahkan pihak pengguna pada saat preparasi senyawa bertanda ini. Data pada

Gambar 6 menunjukkan bahwa semua interval waktu inkubasi mulai dari 0 menit hingga 30 menit, dihitung setelah penambahan larutan ^{99m}Tc -perteknetat, menghasilkan senyawa bertanda ^{99m}Tc -kanamycin dengan kemurnian radiokimia yang tinggi yaitu di atas 95 %, sehingga dapat disimpulkan bahwa waktu inkubasi tidak memberikan perbedaan yang signifikan terhadap besarnya efisiensi ataupun kemurnian sediaan.



Gambar 5. Grafik optimasi jumlah kanamycin



Gambar 6. Grafik optimasi waktu inkubasi (menit)

KESIMPULAN

Kanamycin dapat ditandai dengan radionuklida ^{99m}Tc melalui proses penandaan tidak langsung, yaitu dengan menambahkan pirofosfat sebagai ko-ligan. Kondisi penandaan optimum ^{99m}Tc -kanamycin diperoleh dengan menggunakan kanamycin sebesar 6 mg, SnCl_2 sebagai reduktor 300 μg , Na-pirofosfat sebesar 1,5 mg dan reaksi berlangsung pada $\text{pH} = 6$ tanpa dipengaruhi waktu inkubasi selama proses penandaan. Kondisi reaksi ini menghasilkan ^{99m}Tc -kanamycin dengan kemurnian radiokimia $96,57 \pm 0,45 \%$. Nilai kemurnian radiokimia yang tinggi ini menunjukkan bahwa ^{99m}Tc -kanamycin telah memenuhi persyaratan kemurnian radiokimia yang dipersyaratkan dalam farmakope.

Sebagai obat baru, untuk tahap selanjutnya perlu dilakukan kajian karakteristik fisiko-kimia dari senyawa bertanda ^{99m}Tc -kanamycin yang lebih mendalam disertai uji preklinis pada hewan percobaan untuk memastikan apakah senyawa bertanda ^{99m}Tc -kanamycin layak untuk dijadikan sebagai kit diagnostik untuk infeksi.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada Ibu Dra Misyetti M.T. yang telah banyak memberikan saran dan masukan dalam pelaksanaan penelitian. Ucapan terimakasih disampaikan pula kepada Bapak Epy Isabela yang telah banyak memberikan bantuan dalam pelaksanaan penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

1. DEPARTEMEN KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA, "Profil Kesehatan Indonesia 2008", Depkes RI, Jakarta, 30 - 31 (2009).
2. BASRY, T.H., ZAINUDDIN, N., dan ILJAS, R., Formulasi Radiofarmaka ^{99m}Tc -Siprofloksasin Untuk Diagnosis Infeksi, Prosiding Seminar Nasional Sains dan Teknik Nuklir, Bandung 14-15 Juni 2005, 38-45 (2005).
3. ZAINUDDIN, N., HIDAYAT, B., dan ILJAS, R., Pengembangan dan Aplikasi Klinis Kit -Kering Radiofarmaka Siprofloksasin. *Jurnal Sains dan Teknologi Nuklir*; X (1) : 11-23 (2009).
4. HANAFIAH, A.Ws., and KARTINI, N.O., ^{99m}Tc -ethambutol Radiopharmaceutical for Diagnosis of Tuberculosis (Profile and its preliminary application), *Majalah Kedokteran Bandung*, XXXIX (2), 62-68 (2007).
5. UMEZAWA H., The basic and clinical research of the new antibiotic, Kanamycin : Its discovery, *Annals of the New York Academy of Science*, 76, 20-26 (1958).
6. ROOHI S., MUSHTAQ A., JEHANGIR M., and MALIK S.A., Synthesis, Quality Control and Biodistribution of ^{99m}Tc -Kanamycin, *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 267, 561-566 (2006).
7. ROOHI S., Preparation and Quality Control of Technetium-99m Labelled Compounds for Diagnostic Purpose, Tesis Program Doktor, Quaid-I-Azam University, 1 - 64 (2006).
8. JEHANGIR M., MUSHTAQ A., MALIK S.A., and ROOHI S., Synthesis and Evaluation of ^{99m}Tc -Kanamycin and ^{99m}Tc -Isoniazid for Infection Imaging, *Trends in Radiopharmaceuticals (ISTR-2005)*, Proceedings of International

- Symposium, Vienna, Austria, International Atomic Energy Agency, 149-165 (2007).
9. BENVENISTE R., DAVIES J., Structure-Activity Relationship Among the Aminoglycoside Antibiotics: Role of Hydroxyl and Amino Groups, Antimicrobial Agent and Chemotherapy October 1973, 4(4), 402-409 (1973).
 10. KARTINI N.O., dan WIDYASARI E.M., Penandaan *Human Serum Albumin* (HSA) nanospheres dengan radionuklida teknesium-99m, *Majalah Farmasi Indonesia*, 19 (3), 117-127 (2008).
 11. ZOLLE I., "Technetium-99m Pharmaceuticals : Preparation and Quality Control in Nuclear Medicine", Springer, New York, 78-79 (2006).
 12. SAHA G.B., "Fundamentals of Nuclear Pharmacy" (5th ed), Springer, New York, 81-82 (2004).
 13. THE UNITED STATE-PHARMACOPEIA CONVENTION. "The United State Pharmacopeia of The United State of America-National Formulary (USP30-NF25)", 3270-3288 (2006).
 14. THE DEPARTEMENT OF HEALTH. 'British Pharmacopoeia' (6th ed), Crown, London, 7811-7861 (2008).
 15. WALTER L., "The Pharmaceutical Codex : Principles and Practice of Pharmaceutics" (12th ed), The Pharmaceutical Press, London, 98-99 (1994).
 16. CATHERINE T., Kanamycin sulphate, Website of the Global Tuberculosis Community Advisor Board [Online]. 1 Juli 2011 [cited 11 Pebruari 2013]; <http://www.tbonline.info/posts/2011/7/1/kanamycin/> (2011).