

## VALIDASI METODE PEMBUATAN DAN KENDALI MUTU KIT UBIQUICIDINE UNTUK DETEKSI INFEKSI

Widyastuti, Anna Roseliana, Enny Lestari, Yayan Tahyan, Sri Setiyowati, Titis S.H, Hussein S. Kartamihardja\*

Pusat Radioisotop dan Radiofarmaka, BATAN

\* Bagian Kedokteran Nuklir, RS. Hasan Sadikin, Bandung

### ABSTRAK

**VALIDASI METODE PEMBUATAN DAN KENDALI MUTU KIT UBIQUICIDINE UNTUK DETEKSI INFEKSI.** Telah dilakukan pembuatan dan uji mutu radiofarmaka Ubiquicidine 29-41 (UBI 29-41) untuk ditandai dengan teknesium  $^{99m}\text{Tc}$  yang akan digunakan untuk preparat diagnosis infeksi bakteri Gram positif dan jamur. Kit kering UBI telah dibuat secara aseptis dan dianalisis kemurnian radiokimia, sterilitas dan apirogenitasnya. Hasil penandaan UBI dengan  $^{99m}\text{Tc}$  dianalisis dengan kromatografi lapis tipis dan kromatografi kertas menggunakan ITLC-SG dengan eluen campuran dapar ammonium asetat 0.1 M pH 5.2 – metanol (1:1) serta kertas Whatman-1 dengan eluen aseton, sedangkan uji sterilitasnya dilakukan menggunakan medium perbenihan cair Fluid Thioglycolate (FTG) dan Trypton Soy Broth (TSB). Uji in vivo pada hewan percobaan dilakukan pada mencit normal dan yang diinduksi infeksi, sedangkan uji klinis pendahuluan dilakukan pada 5 orang relawan di RS. Hasan Sadikin Bandung dan RSPAD Gatot Soebroto Jakarta yang 1 orang diantaranya mewakili pasien sehat, dan waktu pengamatan dilakukan pada 1 jam dan 2 jam setelah penyuntikan dengan  $^{99m}\text{Tc}$ -UBI. Hasil percobaan menunjukkan efisiensi penandaan sebesar 99,34%, uji sterilitas menunjukkan tidak terjadi pertumbuhan mikroba dalam media uji, uji pirogenitas tidak menunjukkan kenaikan temperatur yang berarti pada kelinci percobaan dan stabilitas kit kering UBI pada penyimpanan di suhu 4°C tidak berubah hingga 12 bulan pengamatan. Biodistribusi pada mencit normal menunjukkan akumulasi radioaktivitas pada ginjal dan kandung kemih, sedangkan pada mencit yang diinfeksi terlihat adanya penangkapan yang signifikan pada jaringan yang mengalami infeksi (paha kanan) dibandingkan jaringan yang sehat (paha kiri). Studi pendahuluan pada pasien normal menunjukkan akumulasi radioaktivitas pada ginjal dan kandung kemih sedangkan pada pasien dengan gejala diare maupun hemoroid terlihat juga adanya penangkapan yang signifikan pada usus dan penangkapan radioaktivitas tersebut terlihat lebih jelas setelah 2 jam. Telah dibuktikan pula kespesifikan dalam pencitraan infeksi bakteri dibandingkan dengan non bakteri (amuba). Hal ini menunjukkan bahwa radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc}$ -Ubiquicidine 29-41 dapat digunakan untuk mendeteksi adanya infeksi secara umum dalam tubuh menggunakan kamera gama dengan waktu pencitraan optimal 2 jam sekaligus juga dapat membedakan antara infeksi yang disebabkan oleh bakteri dan non bakteri.

**Kata kunci:**  $^{99m}\text{Tc}$ , penandaan, Ubiquicidine, biodistribusi, infeksi

### ABSTRACT

**VALIDATION OF PREPARATION AND QUALITY CONTROL METHODS OF UBIQUICIDINE KIT TO BE USED AS INFECTION IMAGING AGENT.** Preparation and Quality Control of Ubiquicidine 29-41 (UBI 29-41) to be labelled with  $^{99m}\text{Tc}$  have been carried out and will be prepared as infection imaging agent specifically for Gram positive bacteria and fungi. Lyophilised UBI kits was prepared aseptically and analysed for its sterility, apyrogenicity and radiochemical purity. Labeling efficiency of UBI was analysed by thin layer chromatography using ITLC-SG with ammonium acetate 0.1 M pH 5.2-methanol (1:1) as eluants and paper chromatography using Whatman-1 paper with acetone as eluant, and its sterility was assessed using bacterial and fungal culture media, i.e fluid thioglycolate (FTG) and trypton soy broth (TSB). In vivo study was carried out in normal mice and infection induced mice, whereas initial clinical study was carried out on 5 volunteers at Hasan Sadikin General Hospital and Gatot Soebroto Army Hospital, which 1 of them represents normal patient. The images were taken 1 hour and 2 hours post administration. QC results showed labelling efficiency of UBI of 99.34%, no microorganisms growth in culture media, no significant increase in temperature of experimental rabbits and the stability of unlabeled UBI kits during storage at 4°C was unchanged up to 12 months. Biodistribution study in normal

mice showed high accumulation in kidneys and bladder, whereas in infected mice higher uptake was also observed in infected area (right thigh) rather than in uninfected one (left thigh). Initial clinical study in normal patient showed high accumulation of radioactivity in kidneys and bladder whereas in 2 patients with symptoms of diarrhoea and haemorrhoid respectively the uptake was also seen in colon which increased after 2 hours. Uptake of radioactivity was also seen in patient with spondylitis TB but none in patient with amoebic infection who was previously proven infected using other modality. From this experiment it can be concluded that Ubiquidine 29-41 labeled with  $^{99m}\text{Tc}$  can be used as infection imaging agent using gamma camera with optimum scanning time of 2 hours post injection and enable to differentiate between bacterial infection and amoebic infection.

**Keywords :**  $^{99m}\text{Tc}$ , labeling, Ubiquidine, biodistribution, infection

## PENDAHULUAN

Penyakit infeksi masih merupakan masalah yang serius di negara berkembang terutama di daerah beriklim tropis seperti Indonesia. Diagnosis yang cepat dan tepat sangat dibutuhkan untuk menunjang pengobatan penyakit infeksi secara tuntas sehingga dapat mengurangi resiko resistensi mikroorganisme terhadap antibiotika. Peneliti di negara maju telah berhasil mensintesis peptida yang urutan asam aminonya meniru peptida antimikroba alam yang ditemukan di sekitar daerah infeksi dari tubuh manusia dan hewan yaitu ubiquicidin 29-41 (UBI 29-41) dan telah berhasil menandainya dengan teknesium  $^{99m}\text{Tc}$  serta telah dapat membuktikan terjadinya ikatan antara peptida bertanda tersebut dengan bakteri Gram positif (*Staphylococcus Aureus* dan *Klebsiella pneumonia*) dan jamur, baik melalui pengujian *in vitro* maupun *in vivo*. [1,2,3]

Karakterisasi UBI, Scrambled.UBI (UBI yang susunan asam aminonya diacak) dan senyawa kompleks bertandanya, uji stabilitas dalam serum, cystein challenge dan uji ikatan dengan bakteri secara *in vitro* maupun *in vivo* telah dilakukan pada penelitian terdahulu, tetapi peptida UBI yang digunakan adalah pemberian dari Prof. EKJ. Pauwels dari Leiden University, Netherland [4,5].

UBI 29-41 yang belum ditandai dengan  $^{99m}\text{Tc}$  diidentifikasi dengan RP-HPLC dan menunjukkan puncak (waktu retensi) pada menit ke-12 sedangkan yang bertanda  $^{99m}\text{Tc}$  menunjukkan waktu retensi pada menit ke-13. Hal ini membuktikan bahwa UBI berhasil ditandai dengan  $^{99m}\text{Tc}$  dan kepolarannya tidak berbeda dengan UBI yang tidak bertanda. [4,5]

Pengujian afinitas ikatan dengan bakteri secara *in vitro* terhadap UBI dan *scrambled UBI* (UBI yang susunan peptidanya diacak) menunjukkan sedikit perbedaan antara UBI dan *scrambled UBI* dimana % ikatan dengan bakteri untuk  $^{99m}\text{Tc}$ -UBI sedikit lebih tinggi dibandingkan  $^{99m}\text{Tc}$ -Scr.UBI yaitu berturut-turut sebesar 58,7% dan 43,1%. Perbedaan persentase ikatan bakteri terhadap  $^{99m}\text{Tc}$ -UBI dibandingkan terhadap  $^{99m}\text{Tc}$ -Scr.UBI disebabkan karena adanya perbedaan muatan positif dari kedua peptida tersebut, karena seperti diketahui bahwa ikatan antara bakteri dengan peptida antimikroba ini disebabkan oleh interaksi muatan positif yang ada pada peptida dengan muatan negatif yang ada pada sel bakteri [4,5].

Pengujian *in vivo* pada hewan percobaan telah dilakukan baik pada tikus putih normal maupun yang diinduksi infeksi menggunakan bakteri

S. aureus dan E. coli. Uji biodistribusi pada tikus normal menunjukkan akumulasi radioaktivitas di dalam kandung kemih dan ginjal pada pengamatan 1 dan 2 jam paska injeksi sedangkan uji pada tikus yang diinfeksi pada paha kanannya menunjukkan perbedaan penangkapan radioaktivitas yang cukup signifikan antara paha yang diinfeksi dibandingkan dengan paha yang tidak diinfeksi, yaitu  $\sim 1,5$  kalinya. [4]

Validasi prosedur pembuatan dan analisis QC kit UBI 29-41 ini dimaksudkan untuk memantapkan metoda pembuatan dan analisis dalam rangka kendali kualitas kit UBI 29-41 menggunakan bahan baku UBI yang diperoleh di pasaran, serta diharapkan dapat diuji-coba pada pasien dalam jumlah yang cukup banyak setelah memperoleh ijin dari Komisi Etik kedokteran, sehingga dapat diperoleh kesimpulan yang jelas mengenai manfaat atau efektifitas  $^{99m}\text{Tc}$ -UBI ini sebagai radiofarmaka penatah infeksi.

## TATA KERJA DAN PERCOBAAN

### a. Bahan dan Alat

Ubiquidine 29-41 (UBI 29-41) diperoleh/dipesan dari Sigma-Aldrich. Bahan lain yang digunakan dalam penandaan dengan  $^{99m}\text{Tc}$  adalah Stanno Klorida dihidrat ( $\text{SnCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ , Aldrich), manitol (Merck), teknesium  $^{99m}\text{Tc}$  yang diperoleh dari generator  $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$  (PT.Batan Teknologi), air steril pro injeksi dan larutan NaCl fisiologis steril (IPHA), gas nitrogen dan bahan kimia umum (Merck). Alat yang digunakan untuk proses pembuatan kit adalah *freeze dryer* (Labconco), otoklaf, timbangan analitis, pH-meter, dan alat pengaduk magnetic sedangkan peralatan untuk

analisis ialah seperangkat alat kromatografi lapis tipis dan kromatografi kertas dengan ITLC-SG dan kertas Whatman-1 sebagai fasa diamnya, *radiochromatography scanner* (Veenstra Instrument), peralatan gelas dan peralatan laboratorium standar. Bakteri yang digunakan untuk uji biodistribusi pada hewan percobaan ialah E. coli yang diperoleh dari PATIR-BATAN, sedangkan hewan percobaan yang digunakan ialah mencit yang diperoleh dari BBPMSOH. Uji sterilitas kit dilakukan menggunakan medium perbenihan cair yaitu fluid thioglycolate (FTG, Merck) dan Trypton Soy Broth (TSB, Merck). Untuk uji klinis dilakukan pada 5 orang relawan, satu orang diantaranya sehat dan 4 orang lainnya sedang menderita infeksi.

### b. Pembuatan kit UBI

Ke dalam 5 mg Ubiquidine 29-41 (UBI) ditambahkan 2.5 ml dapar natrium bikarbonat 1 M pH 8 dan dikocok hingga larut. Ditimbang sejumlah mg manitol dan dilarutkan dengan 25 ml air steril pro injeksi bebas oksigen kemudian ditambahkan 1.25 ml larutan UBI dan larutan timah klorida dalam HCl 0.1 N (yang mengandung 1.25 mg  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ) sambil dialiri gas nitrogen terus menerus, kemudian pH larutan diatur hingga 9 dan volume akhir larutan diatur hingga 50 ml. Larutan kemudian didisensing ke dalam 50 vial berukuran 10 cc masing-masing 1 ml dan dikeringkan dalam freeze dryer selama 24 jam.

### c. Prosedur penandaan dengan $^{99m}\text{Tc}$ .

Ke dalam kit UBI ditambahkan 20 mCi larutan natrium perteknetat  $^{99m}\text{Tc}$ , dikocok kemudian didiamkan selama 5 menit.

#### d. Analisis

Efisiensi penandaan UBI ditentukan dengan kromatografi kertas (KK) dan kromatografi lapis tipis (KLT). KK menggunakan kertas Whatman-1 dengan eluen aseton untuk menentukan %  $^{99m}\text{Tc}$  bebas pada Rf 1 sedangkan KLT menggunakan ITLC-SG dengan eluen campuran ammonium asetat-metanol (1:1) untuk menentukan %  $^{99m}\text{Tc}$  koloid pada Rf 0. Setelah diketahui % pengotornya yaitu  $^{99m}\text{Tc}$  bebas dan  $^{99m}\text{Tc}$  koloid maka %  $^{99m}\text{Tc}$ -UBI dapat dihitung. Radioaktivitas kromatogram diukur dengan alat *radiochromatography scanner* atau strip kromatogram dipotong menjadi 2 bagian yang sama kemudian dicacah dengan alat pencacah gamma (gamma mini assay).

#### e. Uji sterilitas

Ke dalam vial berisi kit UBI ditambahkan 1 ml media cair FTG dan ke dalam kit UBI lainnya ditambahkan 1 ml media cair TSB, dikocok hingga larut kemudian disimpan dalam incubator bersuhu 30 - 35°C (untuk larutan dalam FTG) untuk mengamati pertumbuhan bakteri dan 20-25°C (untuk larutan dalam TSB) untuk pengamatan jamur selama 5 hari. Kit dinyatakan steril apabila tidak terjadi kekeruhan pada media uji.

#### f. Uji pirogenitas

Ke dalam vial berisi kit UBI ditambahkan 1 ml larutan NaCl fisiologis pro injeksi, dikocok hingga larut, kemudian disuntikkan pada 3 ekor kelinci melalui vena telinga, dan diamati kenaikan temperatur kelinci pada 1, 2 dan 3 jam paska penyuntikan. Kit dinyatakan bebas pirogen apabila kenaikan temperatur tiap kelinci tidak lebih dari 0,6°C dan jumlah kenaikan temperatur ketiga ekor kelinci tidak lebih dari 1,4°C.

#### g. Uji biodistribusi

Uji biodistribusi dilakukan terhadap mencit sehat dan mencit yang diinfeksi dengan bakteri *Escherichia coli*. Mencit diinfeksi dengan menyuntikkan 0.1 ml saline yang mengandung  $10^7$  CFU bakteri pada paha kanannya, 18 jam kemudian disuntikkan 0.1 ml (0.1 mCi)  $^{99m}\text{Tc}$ -UBI melalui vena ekor. Penyuntikan larutan  $^{99m}\text{Tc}$ -UBI dilakukan juga pada mencit yang tidak diinfeksi sebagai pembandingan. Mencit dikorbankan 5 menit, 1 jam dan 2 jam setelah penyuntikan dengan  $^{99m}\text{Tc}$ -UBI kemudian organ jantung, paru-paru, hati, limpa, usus, lambung, ginjal, kandung kemih, darah dan kedua pahunya diambil dan dicacah.

#### h. Uji klinis

Uji klinis dilakukan pada 5 orang relawan di RS. Hasan Sadikin Bandung dan RSPAD Gatot Soebroto, yang terdiri dari 1 orang mewakili pasien sehat, 1 orang sedang menderita infeksi usus yang ditandai dengan gejala diare, 1 orang penderita hemoroid, 1 orang penderita spondylitis TB dan seorang lagi sedang menderita infeksi amuba yang telah dikonfirmasi dengan pemeriksaan ultrasonografi. Pemeriksaan dengan kamera gamma dilakukan 1 dan 2 jam paska penyuntikan.

#### i. Uji stabilitas

Uji stabilitas kit UBI pada penyimpanan (*shelf life*) dilakukan dengan menyimpan kit UBI yang belum ditandai dengan  $^{99m}\text{Tc}$  di dalam lemari pendingin (suhu 4°C) dan menguji efisiensi penandaannya setiap bulan dengan mengambil 1 vial kit UBI untuk ditandai dengan  $^{99m}\text{Tc}$  setiap bulan. Pengamatan dihentikan apabila hasil penandaan menunjukkan penurunan yang berarti hingga di bawah 90%.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

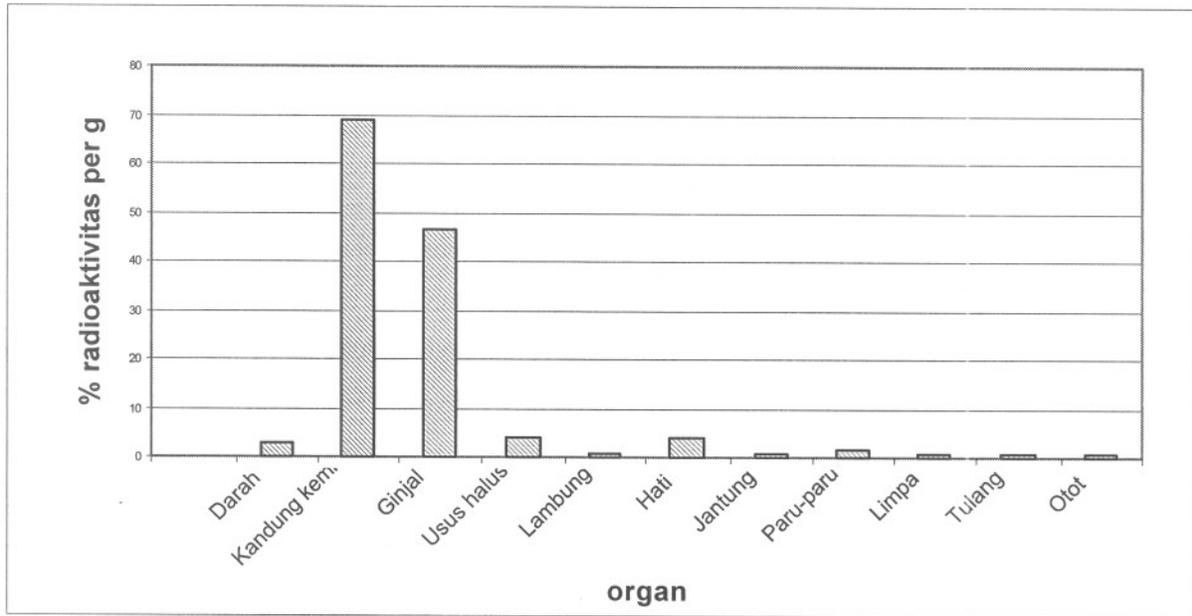
UBI 29-41 yang diperoleh dari Sigma-Aldrich telah dilengkapi dengan sertifikat analisis, sehingga tidak dilakukan lagi pengujian bahan baku. Secara kuantitatif penandaan UBI dengan  $^{99m}\text{Tc}$  dapat ditentukan melalui hasil analisis dengan KLT dan KK yang menghasilkan efisiensi penandaan 99,34%.

Uji sterilitas menunjukkan tidak ada pertumbuhan mikroba pada kedua jenis media, dan uji pirogenitas menunjukkan kenaikan temperatur kelinci rata-rata  $0,06^\circ\text{C}$  dan jumlah kenaikan temperatur dari ketiga ekor kelinci sebesar  $0,2^\circ\text{C}$ , yang berarti kit UBI ini dapat dinyatakan bebas pirogen.

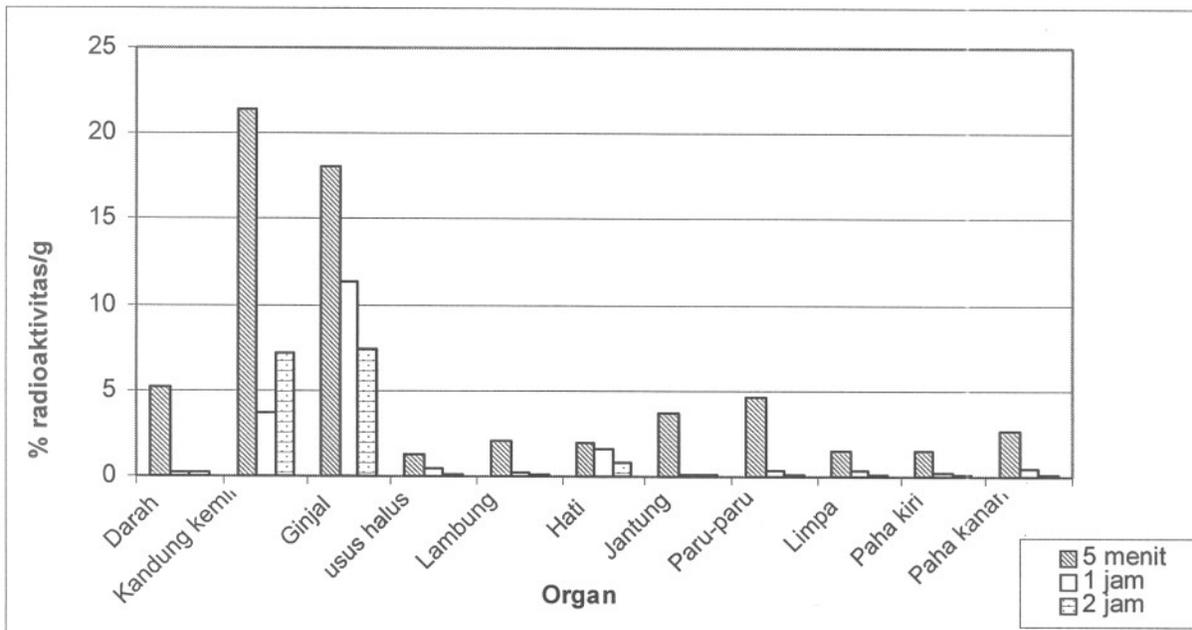
Uji stabilitas kit kering UBI yang disimpan di dalam lemari pendingin suhu  $4^\circ\text{C}$  dilakukan dengan memeriksa hasil penandaannya secara

berkala dan hasil pengamatan menunjukkan hingga bulan ke-12 masih memberikan hasil penandaan diatas 95%.

Uji biodistribusi  $^{99m}\text{Tc}$ -UBI pada mencit normal menunjukkan akumulasi yang tinggi dalam ginjal dan kandung kemih, hal ini menggambarkan sifat farmakokinetika yang diharapkan dari radiofarmaka penatah infeksi karena dapat memperkecil paparan radiasi dari organ organ non target, demikian juga efek pencitraan dengan gamma kamera akan lebih baik, tetapi kelemahannya adalah tidak dapat digunakan untuk mendeteksi adanya infeksi pada saluran kemih. (**Gambar 1**).



Gambar 1. Akumulasi keradioaktifan dari <sup>99m</sup>Tc-UBI pada mencit normal 2 jam paska injeksi



Gambar 2. Akumulasi keradioaktifan pada mencit yang diinfeksi berturut-turut pada 5 menit, 1 jam dan 2 jam paska pemberian <sup>99m</sup>Tc-UBI

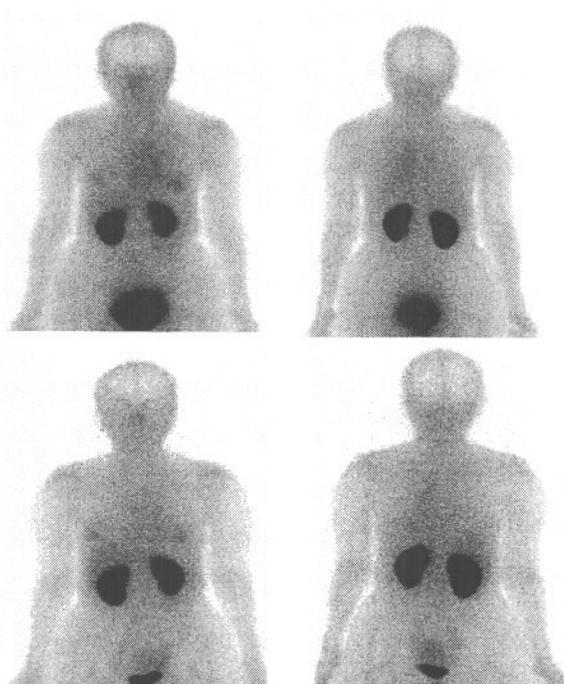
Uji biodistribusi pada mencit yang diinfeksi menunjukkan bahwa jaringan yang diinfeksi (paha kanan) memberikan cacahan (radioaktivitas) 2 kali lebih tinggi dibandingkan paha kiri (yang tidak diinfeksi), hal ini menunjukkan bahwa  $^{99m}\text{Tc}$ -UBI yang diinjeksikan melalui vena ekor dapat terakumulasi pada jaringan yang mengalami infeksi (**Gambar 2**).

Uji klinis pendahuluan telah dilakukan pada 5 orang relawan, 1 orang diantaranya relawan sehat sedangkan 4 orang lainnya sedang menderita infeksi. Pengambilan gambar kamera gama dilakukan 1 dan 2 jam paska injeksi, gambar atas adalah hasil pencitraan 1 jam (sebelah kiri adalah posisi anterior dan di sebelah kanannya posterior) sedangkan gambar bawah adalah hasil pencitraan 2 jam paska injeksi. Biodistribusi  $^{99m}\text{Tc}$ -UBI pada pasien sehat menunjukkan akumulasi di ginjal dan kandung kemih, dan setelah 2 jam gambar tampak lebih jelas (**Gambar 3**). Pasien ke-2 yang sedang menderita diare memberikan gambaran radioaktivitas pada usus besar yang tampak lebih jelas pada 2 jam setelah injeksi (**Gambar 4 kiri bawah**), sedangkan

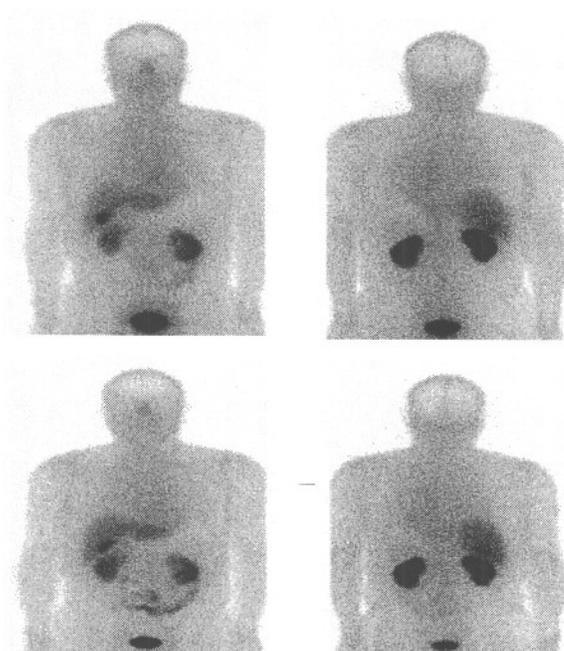
pada pasien ke-3 yang sedang menderita hemoroid (pendarahan pada anus) juga terlihat radioaktivitas pada usus meskipun kurang begitu jelas (**Gambar 5 kiri bawah**).

Untuk melihat kespesifikan UBI terhadap infeksi bakteri dan non bakteri telah pula dilakukan pengujian pada 2 orang pasien yang mana seorang diantaranya menderita infeksi amuba sedangkan pasien lainnya menderita spondylitis TB. Pada pasien dengan spondylitis TB terlihat adanya penangkapan radioaktivitas pada jaringan yang terinfeksi (**Gambar 6**) sedangkan pada pasien dengan infeksi amuba tidak terlihat adanya penangkapan radioaktivitas meskipun dengan modalitas lain terdeteksi adanya infeksi (**Gambar 7**). Hal ini menunjukkan bahwa Ubiquidine 25-41 dapat digunakan untuk pencitraan infeksi yang disebabkan bakteri tetapi tidak untuk non bakteri khususnya amuba.

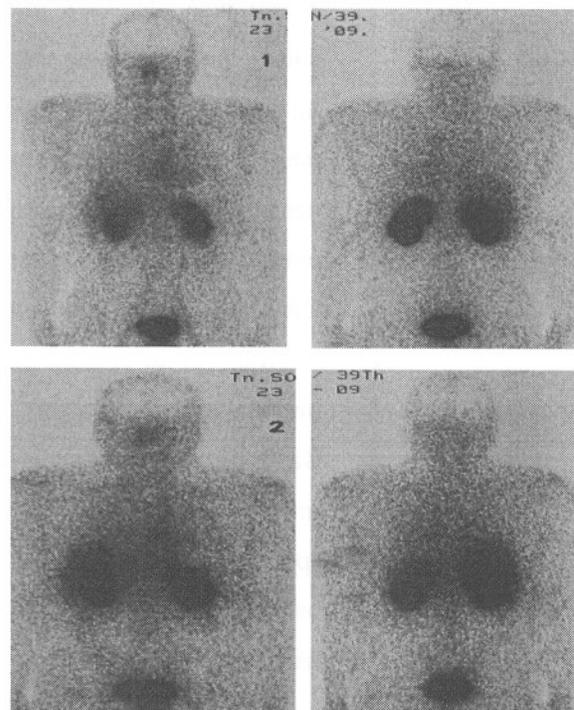
Hasil uji stabilitas kit UBI menunjukkan bahwa kit UBI masih stabil hingga 12 bulan karena menghasilkan persen penandaan di atas 90%.



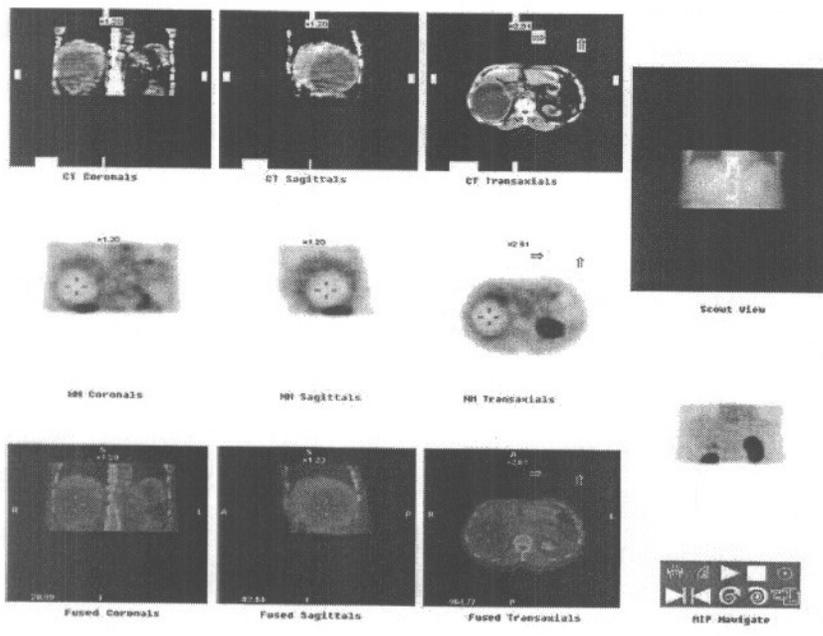
**Gambar 3.** Biodistribusi  $^{99m}\text{Tc}$ -UBI pada pasien normal, radioaktivitas terlihat dominan pada ginjal dan kandung kemih



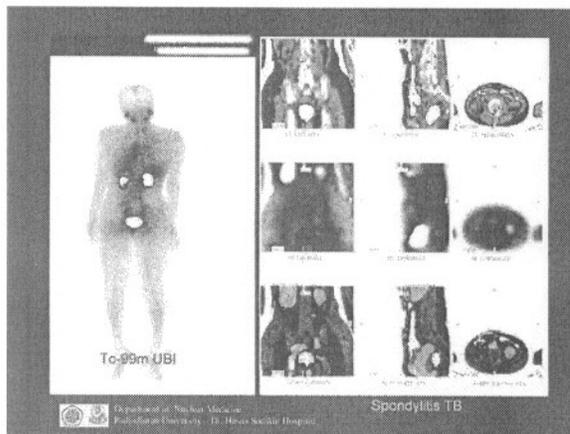
**Gambar 4.** Biodistribusi  $^{99m}\text{Tc}$ -UBI pada pasien yang sedang menderita diare, radioaktivitas selain pada ginjal dan kandung kemih juga terlihat pada usus (gambar kiri bawah).



**Gambar 5.** Biodistribusi  $^{99m}\text{Tc}$ -UBI pada pasien yang sedang menderita hemoroid, radioaktivitas terlihat selain pada ginjal dan kandung kemih juga pada usus.(gambar kiri bawah)



**Gambar 6.** Biodistribusi  $^{99m}\text{Tc}$ -UBI pada pasien yang sedang menderita infeksi amuba, tidak ada penangkapan radioaktivitas di jaringan yang diberi tanda merah.



**Gambar 7.** Biodistribusi  $^{99m}\text{Tc}$ -UBI pada pasien yang sedang menderita spondylitis TB.

## KESIMPULAN DAN SARAN

Sebagai langkah awal dari penelitian mengenai peptida telah dapat disimpulkan bahwa peptida antimikroba Ubiquicidin 29-41 (UBI 29-41 atau biasa disebut UBI dapat ditandai dengan  $^{99m}\text{Tc}$  dengan metoda penandaan langsung dengan efisiensi penandaan yang tinggi yaitu lebih dari 95% dan masih stabilan pada bulan ke-12 setelah pembuatan.

Kit UBI bertanda  $^{99m}\text{Tc}$  mampu berikatan dengan bakteri hidup *E. coli* pada percobaan *in vitro*, dan juga dapat terakumulasi pada jaringan yang terinfeksi dengan aktivitas yang cukup signifikan pada percobaan *in vivo* pada mencit. Biodistribusi pada mencit normal menunjukkan akumulasi yang dominan pada ginjal dan kandung kemih.

Kit UBI telah dibuat secara aseptis dalam bentuk kering (liofilisasi) dan telah lolos uji kendali mutu dan akan digunakan untuk keperluan uji *in vivo* pada manusia. Tetapi karena ijin dari Komisi Etik Kedokteran RS Hasan Sadikin Bandung hingga kini

belum juga diperoleh maka uji klinis pada pasien dalam jumlah yang representatif belum dapat dilaksanakan. Untuk mendapat gambaran pada tubuh manusia telah dilakukan uji klinis pendahuluan dengan jumlah sampel yang dibatasi yaitu 5 orang, 3 orang diantaranya adalah relawan (staf dari BATAN) yang mana seorang diantaranya adalah relawan sehat sebagai kontrol negatif. Dua orang pasien lainnya berasal dari RS. Hasan Sadikin Bandung yang salah seorang diantaranya menderita infeksi amuba dan seorang lainnya menderita spondylitis TB. Dari hasil uji klinis disimpulkan bahwa UBI bertanda  $^{99m}\text{Tc}$  terakumulasi di ginjal dan kandung kemih pada pasien normal, serta pada pasien dengan gangguan pada saluran pencernaan terlihat penangkapan pada usus besar. Disamping itu UBI bertanda  $^{99m}\text{Tc}$  terbukti dapat membedakan infeksi yang disebabkan oleh bakteri dan amuba.

Disarankan untuk dapat dilanjutkan uji klinis pada pasien dengan jumlah yang lebih banyak sehingga hasilnya akan lebih signifikan.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Pimpinan dan staf PT. Batan Teknologi atas bantuannya dalam penyediaan larutan perteknetat  $^{99m}\text{Tc}$ . Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada Dra. Marialina, MSc. dari PATIR-BATAN atas bantuannya dalam penyediaan biakan bakteri *E. coli*. Juga ucapan terima kasih kepada Dr. Basuki Hidayat, SpKN dan rekan-rekan dari Bagian Kedokteran Nuklir RS Hasan Sadikin Bandung serta Dr. Eko Purnomo, SpKN dan rekan-rekan dari Bagian Kedokteran Nuklir RSPAD Gatot Soebroto Jakarta atas bantuannya dalam pelaksanaan uji

klinis. Akhirnya ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada rekan rekan di Bidang Radiofarmaka dan SPP PRR-BATAN khususnya yang terlibat dalam penelitian ini atas kerjasamanya selama ini.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. P.H. NIBBERING, M.M. WELLING, E.K.J. PAUWELS, et al, Radiolabeled Antimicrobial Peptides for Imaging of Infections : A Review , *Nucl.Med.Comm.*, 1998, **19**, 1117-1121
2. MICK M. WELLING, SANDRA MONGERA, ANTONELLA LUPETTI, et al, Radiochemical and Biological Characteristics of Tc99m-UBI 29-41 for Imaging of Bacterial Infections, *Nucl. Med. Biol.* **29** (2002) 413-422
3. MICK M. WELLING, ANTONELLA LUPETTI, E.K.J. PAUWELS, <sup>99m</sup>Tc-labeled Antimicrobial Peptides for Detection of Bacterial and Candida Albicans Infections, *Journ.Nucl.Med.* **42** (5), May 2001
4. W. WIDJAKSANA, F. YUNITA, L. ANDRIASTUTI, YUNILDA, et al, <sup>99m</sup>Tc-labeling of Ubiquidine (UBI 29-41) and EDTA-Biotin Monomer (EBI), a part of CRP report : Development of kits for <sup>99m</sup>Tc radiopharmaceuticals for infection imaging, IAEA-TECDOC-1414, September 2004, pp. 41-53
5. WIDYASTUTI, ANNA ROSELIANA, AGUS ARIYANTO, MASKUR, DKK., Pembuatan sediaan radiofarmaka Teknesium-99m-Ubiquidine untuk digunakan sebagai penatah infeksi, Prosiding Seminar Nasional Kimia dan Kongres Nasional Himpunan Kimia Indonesia, LIPI, Jakarta, Feb. 2006
6. H.J.J.M. RENNEN, F.H.M.CORSTENS, W.J.G.OYEN, et al., New concepts in infection/inflammation imaging, *J Nucl Med.*, **45**, 2001:167-73
7. W. BECKER, The contribution of nuclear medicine to the patient with infection, Review article, *Eur J Nucl Med* **22** (1995):1195-1211.
8. MICK M. WELLING, AKKE PAULUSMA-ANNEMA, ERNEST K.J. PAUWELS, Technetium-99m labelled antimicrobial peptides discriminate between bacterial infections and sterile inflammations, *Eur J Nucl Med* (2000)
9. CHARLES B. SAMPSON, Textbook of Radiopharmacy: Theory and Practice, Third Edition, Gordon and Breach Science Publishers.