

PENINGKATAN EFISIENSI PEMISAHAN RADIOISOTOP TERBIUM-161 BERBASIS KROMATOGRAFI KOLOM UNTUK APLIKASI TERAPI KANKER

Azmairit Aziz

Pusat Sains dan Teknologi Nuklir Terapan – Badan Tegaga Nuklir Nasional
Jl. Tamansari No. 71 Bandung, 40132
aaziz@batan.go.id

Diterima: 14-07-2017

Diterima dalam bentuk revisi: 30-08-2017

Disetujui: 19-09-2017

ABSTRAK

PENINGKATAN EFISIENSI PEMISAHAN RADIOISOTOP TERBIUM-161 BERBASIS KROMATOGRAFI KOLOM UNTUK APLIKASI TERAPI KANKER. Angka kematian akibat kanker terus meningkat setiap tahun. Endoradioterapi, teknik nuklir menggunakan radionuklida untuk terapi kanker, merupakan teknik yang kompetitif dalam menangani penyakit kanker. Terbiium-161 (^{161}Tb) adalah radiolantanida pemancar- β^- lemah yang potensial untuk terapi kanker ukuran kecil. Pada penelitian sebelumnya telah diperoleh pemisahan ^{161}Tb dari hasil iradiasi bahan sasaran Gd_2O_3 diperkaya isotop ^{160}Gd dengan metode kromatografi ekstraksi. Akan tetapi *yield* ^{161}Tb yang diperoleh masih rendah, yaitu $\sim 93\%$. Pada penelitian ini telah dilakukan upaya untuk meningkatkan efisiensi pemisahan ^{161}Tb dari hasil iradiasi bahan sasaran Gd_2O_3 diperkaya isotop ^{160}Gd menggunakan berbagai ukuran dan jenis resin Ln yaitu kolom resin Ln yang memiliki ukuran partikel 20 – 50, 50 – 100 dan 100 – 150 μm serta cartridge resin Ln, Ln2 dan Ln3 dengan ukuran partikel 50 – 100 μm sebagai fase diam. Sebagai fase gerak digunakan larutan HNO_3 0,8N dan 3N masing-masing untuk memisahkan isotop gadolinium dan terbiium. Pada penelitian ini diperoleh peningkatan efisiensi pemisahan ^{161}Tb menggunakan cartridge resin Ln dengan ukuran partikel 50 – 100 μm (ditandem 2 buah) dengan *yield* mencapai 100% dan Gd *recovery* sebesar $97,65 \pm 0,2\%$. Radioisotop ^{161}Tb hasil pemisahan memiliki kemurnian radionuklida $99,98 \pm 0,01\%$. Sediaan radioisotop $^{161}\text{TbCl}_3$ yang dihasilkan memiliki kemurnian radiokimia sebesar $99,92 \pm 0,2\%$.

Kata kunci: terbiium-161, diperkaya, kromatografi kolom, kanker, endoradioterapi.

ABSTRACT

THE EFFICIENCY OF SEPARATION TERBIUM-161 IMPROVEMENT BASED ON COLUMN CHROMATOGRAPHY FOR CANCER THERAPY APPLICATIONS. The mortality rate due to cancer has been increased every year. Endoradiotherapy, nuclear technique using radionuclide for cancer therapy, is a competitive technique in cancer treatment. Terbiium-161 (^{161}Tb) is a low beta emitter of radiolanthanide which is potential for small cancer therapy. In the previous study, separation of ^{161}Tb from irradiated ^{160}Gd enriched of Gd_2O_3 target has been obtained based on the extraction chromatography method. However, the yield of ^{161}Tb obtained was still low, i.e $\sim 93\%$. In this study, an effort has been conducted in order to increase the separation efficiency of ^{161}Tb from irradiated ^{160}Gd enriched of Gd_2O_3 target using various sizes and types of Ln resin i.e Ln resin column with particle size of 20 – 50, 50 - 100 and 100 - 150 μm as well as various types of Ln resin cartridge (Ln, Ln2 and Ln3 resin cartridge) with particle size of 50 - 100 μm as the stationary phase. Whereas a mobile phase of 0.8N and 3N HNO_3 solutions were used to separate gadolinium and terbiium isotope, respectively. Based on this study, the improvement for efficiency of separation ^{161}Tb were obtained using Ln resin cartridge 50 - 100 μm particle size (double tandem column) with the yield up to 100% and Gd recovery of $97.65 \pm 0.2\%$. The separated ^{161}Tb was obtained with radionuclide purity of $99.98 \pm 0.01\%$. $^{161}\text{TbCl}_3$ radioisotope solution has a radiochemical purity of $99.92 \pm 0.2\%$.

Keywords: terbiium-161, enriched, column chromatography, cancer, endoradiotherapy.

1. PENDAHULUAN

Penderita kanker terus mengalami peningkatan setiap tahun, termasuk di Indonesia. Kanker merupakan salah satu penyebab utama kematian di seluruh dunia (1,2). Terapi kanker dengan cara operasi, kemoterapi dan radiasi eksternal merupakan metode terapi utama yang sudah digunakan selama ini untuk mengatasi kanker. Kemoterapi memiliki selektivitas terhadap tumor sangat rendah, sehingga sistemik kemoterapi sering menjadi terbatas karena efek samping serius yang ditimbulkannya terhadap sel normal. Konsekuensi dari efek samping ini adalah penggunaan dosis suboptimal yang dapat menyebabkan kegagalan terapeutik dan juga resistensi terhadap obat (3).

Teknik nuklir menggunakan radionuklida merupakan teknik yang kompetitif dalam mengatasi kanker. Terapi kanker menggunakan radionuklida ^{131}I telah berhasil diaplikasikan untuk mengatasi kanker tiroid selama lebih dari 65 tahun (4). Teknik nuklir untuk terapi kanker yang dikenal dengan istilah endoradioterapi (*targeted radionuclide therapy*) sangat menjanjikan untuk mengatasi permasalahan kanker ini. Berbagai jenis *tumor-targeted biomolecules* yaitu peptida, antibodi dan fragmen antibodi telah digunakan untuk ditandai dengan radionuklida yang sesuai, sehingga dihasilkan radiofarmaka yang secara selektif mengirimkan dosis terapi ke jaringan target (3,5-7).

Radionuklida/radioisotop merupakan prekursor dalam pembuatan suatu radiofarmaka. Pemilihan radionuklida dengan tepat sangat menjanjikan untuk

meningkatkan kemampuan terapi dengan cara endoradioterapi (8). Radionuklida yang dapat digunakan untuk terapi merupakan pemancar partikel alfa, beta dan elektron Auger (1,9). Elektron berenergi rendah, seperti elektron Auger dan elektron konversi internal dapat menimbulkan dampak sitotoksitas yang sangat tinggi pada jaringan. Hal ini disebabkan jarak tembusnya yang relatif pendek pada jaringan, sehingga mengakibatkan kerusakan lokal yang tinggi. Elektron Auger dan elektron konversi internal sangat menjanjikan untuk peningkatan keberhasilan dalam endoradioterapi (10).

Terbium-161 (^{161}Tb) merupakan radio-lantanida pemancar- β^- lemah (E_{β^-} rata-rata = 0,150 MeV, $t_{1/2}$ = 6,9 hari) yang mirip dengan radiolantanida ^{177}Lu dari sifat nuklirnya (E_{β^-} rata-rata = 0,140 MeV, $t_{1/2}$ = 6,7 hari), yaitu baik dari segi waktu paro dan energi beta juga dari sifat kimianya (7). Sebagaimana ^{177}Lu , radioisotop ^{161}Tb juga memancarkan foton berenergi rendah (E_{γ} = 45 keV) yang berguna untuk pencitraan menggunakan kamera gamma (7,11).

Di samping waktu paro dan energi beta yang dimilikinya yang sangat cocok untuk keperluan terapi, ^{161}Tb ternyata memiliki sifat nuklir yang lebih unggul untuk terapi di banding ^{177}Lu karena selain merupakan pemancar partikel β^- , ^{161}Tb juga melepaskan elektron Auger dan elektron konversi internal yang dapat mengakibatkan radiositotoksitas yang lebih besar pada jaringan. Berdasarkan kelebihan sifat nuklir yang dimilikinya, maka ^{161}Tb akan memberikan hasil terapi yang lebih baik dibanding ^{177}Lu (7,8).

Radioisotop ^{161}Tb dapat dibuat dalam bentuk bebas pengemban (*carrier free*), sehingga memungkinkan diperoleh sediaan radioisotop ^{161}Tb dengan aktivitas jenis tinggi yang dapat digunakan dalam penandaan biomolekul sebagai radiofarmaka spesifik target untuk terapi kanker. Hasil evaluasi dosimetri terhadap efisiensi terapeutik radiolantanida pemancar elektron menunjukkan bahwa radioisotop ^{161}Tb dapat mentransfer energinya 2 sampai 3 kali lebih tinggi dibanding ^{177}Lu karena ^{161}Tb memancarkan elektron konversi dan elektron Auger yang tinggi (7). Oleh karena itu, maka ^{161}Tb dapat digunakan sebagai alternatif radioisotop ^{177}Lu untuk terapi tumor/kanker ukuran kecil (7,12). Radioisotop ^{161}Tb bebas pengemban (*carrier-free*) dapat dibuat dengan cara tidak langsung melalui reaksi inti (n, γ) di reaktor nuklir dengan menggunakan bahan sasaran isotop gadolinium-160 (^{160}Gd) menghasilkan radioisotop induk ^{161}Gd yang selanjutnya meluruh menjadi radioisotop anak ^{161}Tb (7,10).

Pada penelitian sebelumnya telah dilakukan studi awal pemisahan radioisotop ^{161}Tb hasil iradiasi bahan sasaran Gd_2O_3 alam menggunakan 1 gram resin Ln (13), yang mengacu pada penelitian yang dikemukakan oleh Guzman dengan informasi data kondisi pemisahan yang sangat terbatas (14). Untuk memperoleh radioisotop ^{161}Tb dengan aktivitas jenis tinggi, maka dibutuhkan bahan sasaran Gd_2O_3 diperkaya isotop ^{160}Gd . Kemudian penelitian dilanjutkan untuk optimasi hasil menggunakan bahan sasaran Gd_2O_3

diperkaya (^{160}Gd 98,2%) dengan cara memvariasi jumlah resin Ln dan diperoleh kondisi optimum hasil pemisahan radioisotop ^{161}Tb menggunakan 2 gram resin Ln dengan *yield* sekitar 93% (15). Dalam upaya peningkatan efisiensi pemisahan radioisotop ^{161}Tb berbasis kromatografi ekstraksi ini, maka pada penelitian ini dilanjutkan dengan menggunakan berbagai ukuran partikel dan jenis resin Ln untuk pemisahan radioisotop ^{161}Tb hasil iradiasi bahan sasaran Gd_2O_3 diperkaya isotop ^{160}Gd (98,4%).

Tujuan dari penelitian ini adalah memperoleh data pemisahan radioisotop ^{161}Tb hasil iradiasi bahan sasaran gadolinium oksida diperkaya isotop ^{160}Gd (98,4%) menggunakan berbagai ukuran partikel dan jenis resin Ln. Dari penelitian ini diharapkan diperoleh peningkatan efisiensi pemisahan radioisotop ^{161}Tb .

2. TATA KERJA

2.1. Bahan dan Peralatan

Bahan utama yang digunakan pada penelitian ini adalah gadolinium oksida (Gd_2O_3) diperkaya isotop ^{160}Gd 98,4% buatan Trace Science, resin Ln (=HDEHP) dengan ukuran partikel 20 – 50, 50 – 100 dan 100 – 150 μm buatan Eichrom, kolom cartridge resin Ln (=HDEHP) 2 mL, cartridge resin Ln2 (=HEH[EHP]) 2 mL dan cartridge resin Ln3 (=H[TMPeP]) 2 mL masing-masing dengan ukuran partikel 50 – 100 μm buatan Eichrom, asam nitrat, asam klorida dan asam asetat buatan E.Merck, serta akuabides steril buatan IPHA. Bahan penunjang yang digunakan adalah kertas

kromatografi Whatman 3 MM dan kertas indikator pH. Peralatan yang digunakan adalah alat pencacah γ saluran tunggal (SCA) dengan detektor NaI-Tl (Ortec), alat spektrometer γ dengan detektor HP-Ge yang dilengkapi dengan *multichannel analyzer* (Canberra) yang dikalibrasi menggunakan sumber standar campuran radionuklida pemancar sinar- γ (^{241}Am , ^{137}Cs dan ^{60}Co) dengan E_{γ} mulai dari 26,34 keV (E_{γ} radionuklida ^{241}Am) sampai 1332 keV (E_{γ} radionuklida ^{60}Co), neraca analitik (Mettler Toledo), alat pemanas dan pengaduk magnetik (Thermolyne), kolom gelas (diameter 1,5 cm, panjang 15 cm), pipet mikro (Thermo Scientific), seperangkat alat kromatografi kertas dan peralatan gelas.

2.2. Penyiapan bahan sasaran untuk diiradiasi

Sebanyak 5 mg bahan sasaran gadolinium oksida (Gd_2O_3) diperkaya isotop ^{160}Gd 98,4% dimasukkan ke dalam tabung kuarsa, lalu ditutup dengan cara pengelasan alat gelas. Setelah lolos uji kebocoran, tabung berisi bahan sasaran tersebut dimasukkan ke dalam *inner capsule* aluminium dan ditutup lagi dengan cara pengelasan. Setelah lolos uji kebocoran, *inner capsule* dimasukkan ke dalam *outer capsule aluminium*.

2.3. Iradiasi bahan sasaran Gd_2O_3

Bahan sasaran Gd_2O_3 yang telah disiapkan dalam *capsule* aluminium diiradiasi di *central irradiation position* (CIP) RSG-G.A. Siwabessy selama ± 4 hari pada fluks neutron termal $\sim 10^{14}$ n.cm⁻².s⁻¹. Setelah selesai iradiasi, bahan sasaran hasil

iradiasi dikeluarkan dari teras reaktor. Kemudian dilakukan proses pendinginan (*cooling*) selama ± 1 hari.

2.4 Pelarutan bahan sasaran hasil iradiasi

Proses pelarutan bahan sasaran hasil iradiasi dilakukan di dalam boks proses radioisotop yang dilengkapi dengan penahan (*shielding*) untuk radiasi pemancar- β^- dan sinar- γ . Bahan sasaran Gd_2O_3 hasil iradiasi dimasukkan ke dalam vial gelas berukuran 50 mL. Kemudian dilarutkan dalam 3 mL larutan HCl 2 N sambil dipanaskan perlahan-lahan di atas alat pemanas dan pengaduk magnetik sampai larut sempurna. Kemudian larutan dikisatkan sampai hampir kering dan dilarutkan kembali dalam 2 mL akuabides steril.

2.5. Penyiapan kolom

Pada penelitian ini digunakan resin Ln (HDEHP= asam di(2-etilheksil ortofosfat) dengan ukuran partikel 20 – 50, 50 – 100 dan 100 – 150 μm serta berbagai jenis resin lantanida masing-masing dengan ukuran partikel 50 – 100 μm sebagai fase diam, yaitu resin Ln (HDEHP = asam di(2-etilheksil ortofosfat) dalam bentuk kolom gelas dan cartridge, serta resin Ln2 (HEH[EHP] = asam 2-etilheksil 2-etilheksilfosfat) dan resin Ln3 (H[TMPeP] = asam di(2,4,4-trimetil pentilfosfat) dalam bentuk kolom cartridge sebagai upaya untuk memperoleh peningkatan efisiensi pemisahan radioisotop ^{161}Tb dari bahan sasaran Gd_2O_3 hasil iradiasi. Penyiapan kolom dalam bentuk kolom gelas, yaitu sejumlah resin Ln

ditimbang dan direndam dalam larutan asam nitrat 0,15N selama \pm 1 jam. Kemudian dimasukkan ke dalam kolom gelas yang telah diberi *glass wool* pada bagian dasarnya. Pada bagian atas resin dilapisi lagi dengan *glass wool*. Kemudian kolom dibilas dengan larutan asam nitrat 0,15N sampai jernih dan tingkat keasaman (pH) larutan tetesan pada ujung kolom gelas sama dengan pH larutan asam nitrat 0,15N. Sedangkan penyiapan kolom dalam bentuk cartridge, yaitu resin dalam cartridge dibilas dengan larutan asam nitrat 0,15N sampai pH larutan tetesan pada ujung kolom cartridge sama dengan pH larutan asam nitrat 0,15N. Setelah itu, kolom dan cartridge dibiarkan semalaman dan dijaga tetap terendam dalam larutan asam nitrat 0,15N.

2.6. Pemisahan radioisotop ^{161}Tb dari matriks Gd/Tb

Sebanyak 100 - 300 μL (2 – 5 mCi) larutan ^{161}Tb yang mengandung campuran radioisotop Gd/Tb hasil iradiasi bahan sasaran Gd_2O_3 diperkaya isotop ^{160}Gd (98,4%) dimasukkan dengan hati hati ke dalam kolom. Kemudian kolom dielus berturut-turut menggunakan larutan HNO_3 0,15 N (fraksi 1-6), larutan HNO_3 0,8N (fraksi 7-28) dan HNO_3 3N (fraksi 29-50). Setiap 1 mL eluat ditampung di dalam vial gelas.

2.7. Penentuan kemurnian radionuklida dan radioaktivitas hasil pemisahan

Setiap 1 mL eluat dianalisis untuk mengetahui radioaktivitas dan jenis radionuklida yang terkandung di dalamnya yaitu dengan cara dicacah menggunakan alat spektrometer- γ dengan detektor HP-Ge

yang telah dilengkapi dengan *multichannel analyzer* (MCA). Selanjutnya hasil cacahan dianalisis menggunakan software Genie 2000.

2.8. Penyiapan larutan radioisotop ^{161}Tb dalam bentuk senyawa $^{161}\text{TbCl}_3$

Semua eluat yang mengandung fraksi ^{161}Tb dikumpulkan dan dikisatkan sampai hampir kering untuk menguapkan nitrat yang terkandung di dalam larutan. Kemudian residu dilarutkan kembali dalam larutan HCl 0,1N untuk menghasilkan larutan radioisotop ^{161}Tb dalam bentuk senyawa kimia $^{161}\text{TbCl}_3$.

2.9. Penentuan kemurnian radiokimia larutan radioisotop $^{161}\text{TbCl}_3$

Produk akhir sediaan radioisotop $^{161}\text{TbCl}_3$ ditentukan kemurnian radiokimianya dengan metode kromatografi kertas menggunakan kertas kromatografi Whatman 3 MM (2 x 10 cm) sebagai fase diam serta larutan asam asetat 50% sebagai fase gerak. Kemudian kromatogram dikeringkan, dipotong-potong sepanjang 1 cm dan dicacah menggunakan alat pencacah γ saluran tunggal dengan detektor NaI-Tl.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Radioisotop ^{161}Tb dapat diproduksi di reaktor nuklir secara tidak langsung melalui reaksi inti $^{160}\text{Gd}(n,\gamma)^{161}\text{Gd} \xrightarrow{\beta^-} ^{161}\text{Tb}$. Hasil iradiasi di reaktor nuklir terhadap bahan sasaran Gd_2O_3 diperkaya isotop ^{160}Gd 98,4%, setelah dianalisis menggunakan spektrometer- γ tidak terlihat adanya keberadaan radionuklida induk ^{161}Gd seperti ditunjukkan oleh spektrum sinar- γ pada

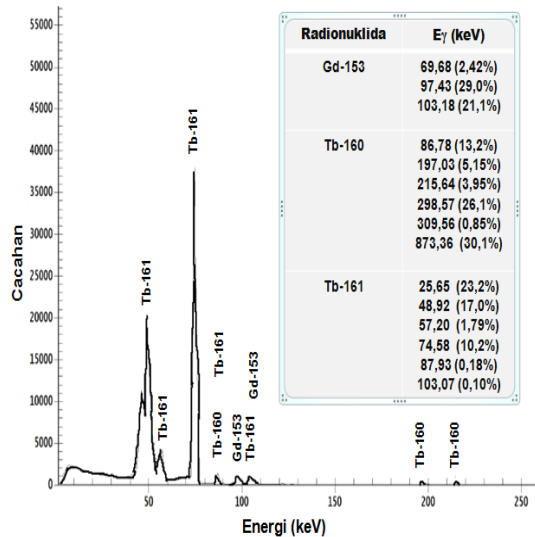
Gambar 1. Hal ini disebabkan radionuklida ^{161}Gd memiliki waktu paro yang sangat singkat yaitu selama 3,66 menit, sehingga dengan pendinginan selama ± 1 hari sebelum proses pemisahan maka radionuklida induk (^{161}Gd) telah meluruh semuanya menjadi radionuklida anak (^{161}Tb).

Pada spektrum sinar- γ terlihat bahwa selain radionuklida ^{161}Tb sebagai radionuklida yang diharapkan, juga terdapat beberapa radionuklida lain sebagai pengotor radionuklida yaitu ^{153}Gd dan ^{160}Tb . Hal ini dibuktikan dengan munculnya berbagai puncak energi- γ (E_γ) yang dimiliki kedua radionuklida tersebut pada spektrum sinar- γ yang diperoleh. Pengotor radionuklida ^{160}Tb merupakan hasil reaksi inti $^{159}\text{Tb}(n,\gamma)^{160}\text{Tb}$ dari pengotor isotop ^{159}Tb yang terdapat di dalam bahan sasaran (10).

Radionuklida ^{153}Gd dan ^{160}Tb memiliki waktu paro ($t_{1/2}$) yang cukup panjang yaitu masing-masing selama 241,6 dan 72,3 hari, sehingga kedua radionuklida tersebut merupakan pengotor radionuklida utama di dalam larutan radioisotop ^{161}Tb . Persentase kemurnian radionuklida ^{161}Tb dari 5 kali iradiasi bahan sasaran Gd_2O_3 diperkaya isotop ^{160}Gd 98,4% diperoleh sebesar $99,82 \pm 0,01\%$.

Nilai kemurnian radionuklida ^{161}Tb dalam matriks Gd/Tb yang diperoleh dari hasil iradiasi bahan sasaran Gd_2O_3 diperkaya isotop ^{160}Gd 98,4% buatan Trace Science ini tidak berbeda secara signifikan dengan hasil iradiasi bahan sasaran Gd_2O_3 diperkaya isotop ^{160}Gd 98,2% buatan ORNL yang diperoleh pada penelitian sebelumnya

dengan nilai kemurnian radionuklida sebesar $99,84 \pm 0,15\%$ (15).



Gambar 1. Spektrum sinar- γ larutan radioisotop hasil iradiasi Gd_2O_3 diperkaya (^{160}Gd 98,4%).

Pada penelitian sebelumnya juga telah diperoleh data hasil pemisahan ^{161}Tb dari hasil iradiasi bahan sasaran Gd_2O_3 diperkaya (^{160}Gd 98,2%) dengan metode kromatografi ekstraksi menggunakan 2 gram resin Ln. Akan tetapi *yield* ^{161}Tb yang diperoleh masih rendah, yaitu sekitar 93% (15). Untuk itu, pada penelitian lanjutan ini dilakukan upaya peningkatan efisiensi pemisahan radioisotop ^{161}Tb berbasis kromatografi ekstraksi yaitu dengan menggunakan berbagai ukuran partikel dan jenis resin Ln.

Pada penelitian lanjutan ini diawali dengan proses pemisahan radioisotop ^{161}Tb dari matriks Gd/Tb menggunakan metode kromatografi ekstraksi dalam kolom gelas berisi resin Ln (=HDEHP) masing-masing sebanyak 2 gram yang memiliki ukuran partikel 20 – 50 μm , 50 – 100 μm dan 100 – 150 μm sebagai fase diam serta

larutan asam nitrat (HNO_3) dengan berbagai konsentrasi sebagai fase gerak.

Tabel 1. Hasil pemisahan ^{161}Tb menggunakan kolom gelas dengan berbagai ukuran resin Ln.

No	Jenis resin	Ukuran partikel (μm)	Jumlah resin (g)	Yield ^{161}Tb (%)	Gd recovery (%)	Kemurnian radionuklida ^{161}Tb (%)
1	Ln	20-50	2	91,3 \pm 2,1	85,7 \pm 0,7	99,70 \pm 0,2
2	Ln	50-100	2	93,4 \pm 2,5	98,11 \pm 0,9	99,92 \pm 0,1
3	Ln	100-150	2	90,3 \pm 1,7	89,5 \pm 0,6	99,62 \pm 0,4

Dari penelitian ini diperoleh *yield* pemisahan radioisotop ^{161}Tb menggunakan berbagai ukuran partikel resin Ln seperti ditunjukkan pada Tabel 1. Pada Tabel 1 terlihat bahwa proses pemisahan menggunakan resin Ln dari ketiga jenis ukuran partikel diperoleh *yield* pemisahan radioisotop ^{161}Tb yang cukup tinggi. Akan tetapi *yield* pemisahan tertinggi diperoleh dengan menggunakan resin Ln dengan ukuran partikel 50-100 μm , yaitu sebesar 93,4 \pm 2,5%. *Yield* yang diperoleh mirip dengan yang telah diperoleh pada penelitian sebelumnya yaitu 93,2 \pm 2,1% (15).

Dalam produksi radioisotop ^{161}Tb menggunakan bahan sasaran Gd_2O_3 yang diperkaya isotop ^{160}Gd (98,4%) karena harga isotop diperkaya sangat mahal, maka bahan sasaran isotop Gd yang tidak teriradiasi diharapkan dapat diperoleh kembali (*recovery*). Pada penelitian ini juga diperoleh Gd *recovery* (dalam bentuk senyawa $\text{Gd}(\text{NO}_3)_3$) hasil pemisahan menggunakan berbagai ukuran partikel resin Ln (Tabel 1). Pada Tabel 1 terlihat bahwa proses pemisahan menggunakan resin Ln dari ketiga jenis ukuran partikel diperoleh Gd *recovery* yang tinggi. Akan tetapi, Gd *recovery* tertinggi diperoleh menggunakan resin Ln dengan ukuran partikel 50 – 100 μm , yaitu sebesar 98,11 \pm 0,9%. Gd *recovery* yang diperoleh mirip dengan yang

telah diperoleh pada penelitian sebelumnya sebesar 98,11 \pm 1,2% (15).

Selain *yield* pemisahan, nilai kemurnian radionuklida juga merupakan faktor yang sangat penting dari hasil pemisahan. Penentuan kemurnian radionuklida dari radioisotop ^{161}Tb hasil pemisahan dilakukan menggunakan alat spektrometer- γ (MCA) dengan detektor HP-Ge. Dari penelitian ini diperoleh nilai kemurnian radionuklida dari radioisotop ^{161}Tb hasil pemisahan menggunakan berbagai ukuran partikel resin Ln (Tabel 1). Pada Tabel 1 terlihat bahwa proses pemisahan menggunakan resin Ln dari ketiga jenis ukuran partikel diperoleh nilai kemurnian radionuklida ^{161}Tb yang tertinggi menggunakan resin Ln dengan ukuran partikel 50 – 100 μm , yaitu sebesar 99,92 \pm 0,1%. Kemurnian radionuklida yang diperoleh mirip dengan yang telah diperoleh pada penelitian sebelumnya sebesar 99,92 \pm 0,5% (15).

Berdasarkan hasil yang diperoleh pada Tabel 1 menunjukkan bahwa proses pemisahan menggunakan kolom gelas berisi resin Ln sebanyak 2 g dengan ukuran partikel 50 – 100 μm memiliki kriteria pemisahan yang lebih baik dibanding kedua jenis ukuran partikel resin Ln lainnya, baik dari segi *yield* pemisahan, Gd *recovery* maupun kemurnian radionuklida dari

radioisotop ^{161}Tb yang dihasilkan. Hal ini disebabkan proses pemisahan menggunakan resin Ln yang mengandung ekstrak asam di(2-etilheksil)orto fosfat (HDEHP) dengan ukuran partikel yang lebih kecil yaitu 20 – 50 μm memiliki porositas yang kecil sehingga luas permukaan resin menjadi lebih besar. Jadi bidang sentuh resin dengan analit akan lebih besar sehingga analit lebih mudah teradsorpsi dalam hal ini juga terekstraksi karena resin Ln merupakan ekstrak HDEHP dan mengalami kesetimbangan dinamis dalam resin. Akan tetapi karena ukuran resinnnya lebih kecil, maka analit sulit untuk terdistribusi ke dalam eluen dan keluar dari kolom pada saat proses elusi menggunakan eluen yang sesuai. Hal sebaliknya terjadi pada proses pemisahan menggunakan resin Ln dengan ukuran partikel lebih besar yaitu 100 – 150 μm yang memiliki porositas lebih

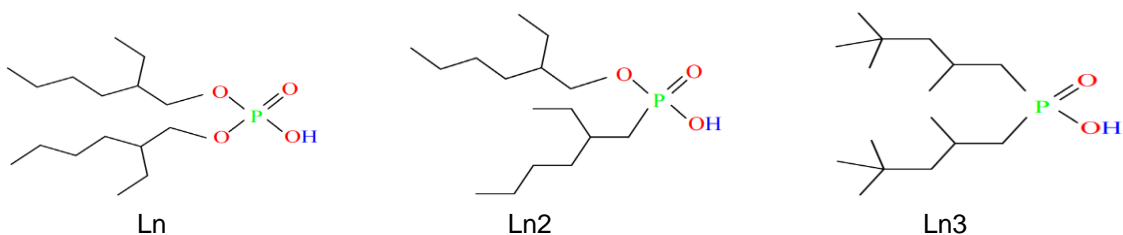
besar sehingga analit sulit teradsorpsi/ terekstraksi pada resin. Jadi analit akan mudah lolos dan sulit mengalami kesetimbangan dinamis dengan baik dalam resin sehingga pemisahan analit menjadi kurang sempurna.

Pada penelitian ini selanjutnya dilakukan upaya proses pemisahan radioisotop ^{161}Tb dari matriks Gd/Tb dengan metode kromatografi ekstraksi dalam bentuk kolom cartridge dengan menggunakan berbagai jenis kolom cartridge resin lantanida, yaitu kolom cartridge resin Ln (=HDEHP) 2 mL; kolom cartridge resin Ln2 (=HEH[EHP]) 2 mL dan kolom cartridge resin Ln3 (=H[TMPEP]) 2 mL masing-masing memiliki ukuran partikel 50 – 100 μm sebagai fase diam. Adapun berbagai jenis resin lantanida yang digunakan merupakan turunan dari resin Ln yang memiliki struktur kimia seperti diperlihatkan pada Gambar 2.

Tabel 2. Hasil pemisahan radioisotop ^{161}Tb menggunakan berbagai jenis cartridge resin lantanida masing-masing dengan volume 2 mL per cartridge dan ukuran partikel 50 – 100 μm .

No	Jenis resin	Ukuran partikel (μm)	Jumlah cartridge (buah)	Yield ^{161}Tb (%)	Gd recovery (%)	Kemurnian radionuklida ^{161}Tb (%)
1	Cartridge Ln	50 - 100	1	97 ± 0,4	76,72 ± 0,6	99,91 ± 0,02
2	Cartridge Ln	50 - 100	2	100	97,65 ± 0,2	99,98 ± 0,01
3	Cartridge Ln	50 - 100	3	98,5 ± 0,5	82,15 ± 0,8	99,95 ± 0,03
4	Cartridge Ln2	50 - 100	1	t.t	t.t	99,81 ± 0,01
5	Cartridge Ln2	50 - 100	2	t.t	t.t	99,82 ± 0,01
6	Cartridge Ln2	50 - 100	3	t.t	t.t	99,81 ± 0,02
7	Cartridge Ln3	50 - 100	1	t.t	t.t	99,82 ± 0,02
8	Cartridge Ln3	50 - 100	2	t.t	t.t	99,83 ± 0,01
9	Cartridge Ln3	50 - 100	3	t.t	t.t	99,82 ± 0,02

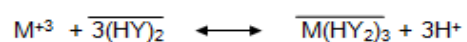
Keterangan: t.t = tidak terpisah, yaitu isotop Gd dan Tb hasil elusi tidak dapat dipisahkan.



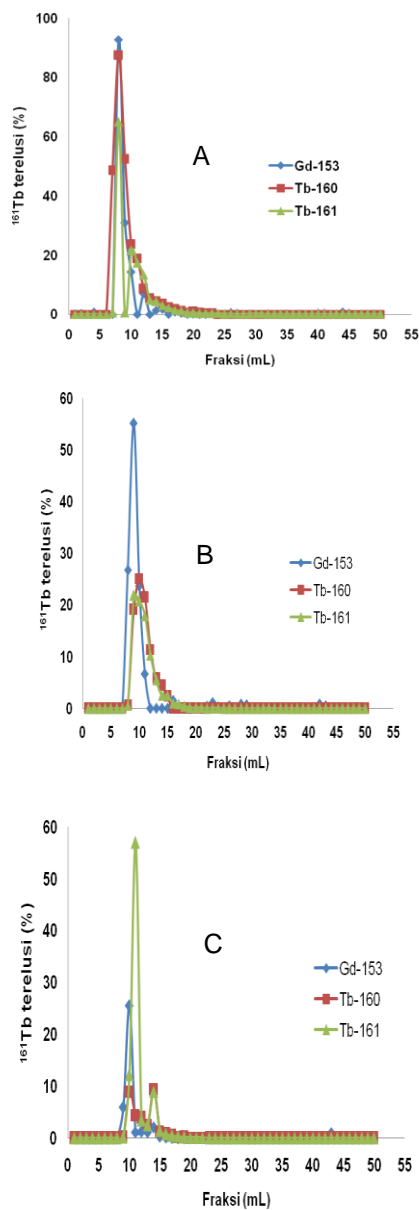
Gambar 2. Berbagai jenis resin lantanida.

Jumlah kolom cartridge yang digunakan untuk masing-masing jenis resin divariasikan sebanyak 1, 2 dan 3 buah. Sedangkan sebagai fase gerak digunakan larutan asam nitrat (HNO_3) dengan berbagai konsentrasi. Dari penelitian ini diperoleh *yield* pemisahan radioisotop ^{161}Tb menggunakan berbagai jenis kolom cartridge resin lantanida, yaitu cartridge resin Ln, Ln2 dan Ln3 masing-masing dengan ukuran partikel 50 – 100 μm seperti ditunjukkan pada Tabel 2. Pada Tabel 2 terlihat bahwa pada proses pemisahan radioisotop ^{161}Tb dengan menggunakan kolom cartridge resin Ln sebanyak 1, 2 dan 3 buah dengan ukuran partikel 50 – 100 μm terjadi pemisahan ^{161}Tb dari matriks Gd/Tb dan diperoleh *yield* pemisahan radioisotop ^{161}Tb yang tinggi. Akan tetapi *yield* tertinggi diperoleh dengan menggunakan kolom cartridge resin Ln sebanyak 2 buah (ditandem), yaitu mencapai 100% (99,9 sampai 100%). *Yield* radioisotop ^{161}Tb yang diperoleh mirip dengan hasil yang diperoleh oleh Guzman dkk dengan *yield* sebesar 100% (16,17). Sedangkan pada proses pemisahan radioisotop ^{161}Tb dengan menggunakan kolom cartridge resin Ln2 dan Ln3 masing-masing sebanyak 1, 2 dan 3 buah, radioisotop Tb dapat terelusi dari kolom tetapi tidak dapat terpisahkan dari matriks Gd/Tb. Jadi radioisotop Tb keluar bersama-sama dengan radioisotop Gd seperti terlihat pada Gambar 3 dan Gambar 4. Hal ini disebabkan berdasarkan perbedaan struktur kimia yang dimiliki ketiga jenis resin tersebut seperti terlihat pada Gambar 2. Hidroksida (OH) pada gugus fosfat yang terdapat pada

resin Ln untuk mengalami kesetimbangan dinamis dengan analit dikelilingi oleh atom oksigen dengan jumlah yang lebih banyak dibandingkan pada resin Ln2 dan Ln3, maka keelektronegatifan atom oksigen pada hidroksida tersebut pada resin Ln lebih besar dibandingkan resin Ln2 dan Ln 3, sehingga awan elektron di sekitar atom hidrogen pada hidroksida akan semakin mudah ditarik oleh atom oksigen tersebut. Jadi atom hidrogen akan mudah lepas dan digantikan oleh adsorpsi campuran ion analit dalam membentuk kesetimbangan dinamis dalam resin. Hal ini mengakibatkan campuran ion analit juga dapat dilepaskan dengan mudah dari resin tetapi sulit untuk dipisahkan dari campurannya oleh eluen yang sesuai pada saat elusi. Adapun pertukaran kesetimbangan yang terjadi diasumsikan sebagai berikut:

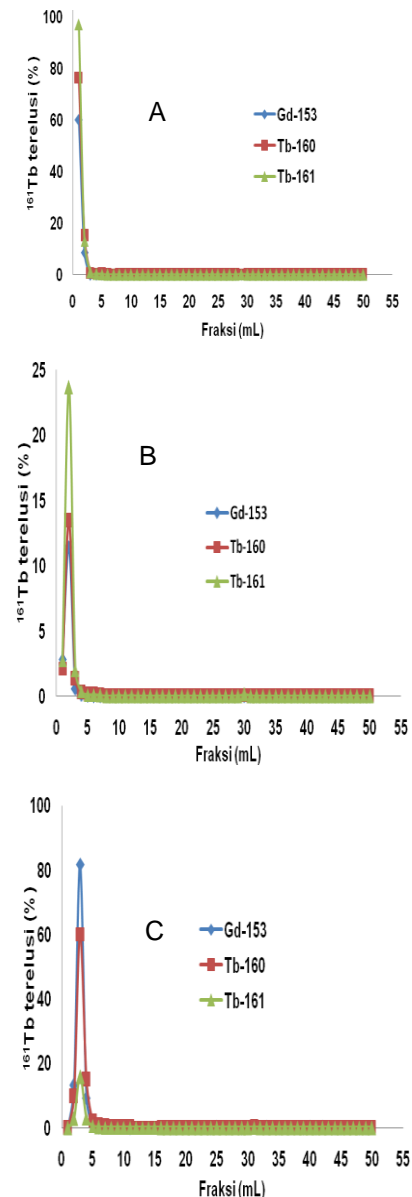


Hal ini juga dibuktikan dari profil elusi yang diperoleh pada Gambar 3 dan Gambar 4. Proses pemisahan radioisotop ^{161}Tb dari matriks Gd/Tb menggunakan kolom cartridge resin Ln 2 (50-100 μm) lebih lambat keluar dari kolom dibanding menggunakan kolom cartridge resin Ln 3 (50-100 μm). Pada Gambar 3 yaitu proses pemisahan menggunakan kolom cartridge Ln2 terlihat bahwa campuran Gd/Tb yang tidak berhasil dipisahkan mulai ke luar dari kolom pada fraksi ke 7, sedangkan pada Gambar 4 yaitu proses pemisahan menggunakan kolom cartridge Ln3 terlihat bahwa campuran Gd/Tb yang tidak berhasil dipisahkan langsung ke luar dari kolom pada fraksi ke 1.



Gambar 3. Profil elusi pemisahan radioisotop ^{161}Tb hasil iradiasi Gd_2O_3 diperkaya (^{160}Gd 98,4%) menggunakan kolom cartridge resin Ln 2 (50-100 μm) 1 buah (A), ditandem 2 buah (B) dan ditandem 3 buah (C).

Pada Gambar 3 dan Gambar 4 juga terlihat bahwa dengan bertambahnya jumlah tandem pada kolom cartridge resin maka campuran Gd/Tb yang tidak berhasil dipisahkan akan makin lambat ke luar dari kolom. Hal ini disebabkan jumlah resin



Gambar 4. Profil elusi pemisahan radioisotop ^{161}Tb hasil iradiasi Gd_2O_3 diperkaya (^{160}Gd 98,4%) menggunakan kolom cartridge resin Ln 3 (50-100 μm) 1 buah (A), ditandem 2 buah (B) dan ditandem 3 buah (C).

semakin bertambah sehingga analit makin sulit dikeluarkan dari kolom.

Pada penelitian ini juga diperoleh Gd recovery hasil proses pemisahan menggunakan berbagai jenis kolom cartridge resin lantanida, yaitu resin Ln, Ln2 dan Ln3 masing-masing dengan ukuran partikel 50 –

100 μm (Tabel 2). Pada Tabel 2 terlihat bahwa pemisahan radioisotop ^{161}Tb dengan menggunakan kolom cartridge resin Ln sebanyak 1, 2 dan 3 buah dengan ukuran partikel 50 – 100 μm diperoleh Gd *recovery* yang cukup tinggi. Akan tetapi, nilai Gd *recovery* yang tertinggi diperoleh menggunakan kolom cartridge resin Ln sebanyak 2 buah (ditandem) yaitu sebesar $97,65 \pm 0,2\%$, sedangkan pemisahan radioisotop ^{161}Tb dengan menggunakan kolom cartridge resin Ln2 dan Ln3 masing-masing sebanyak 1, 2 dan 3 buah, Gd *recovery* tidak berhasil diperoleh karena walaupun radioisotop Gd dapat terelusi dari kolom, tetapi tidak dapat dipisahkan dari radioisotop Tb (radioisotop Gd keluar bersama-sama dengan radioisotop Tb).

Selain *yield* pemisahan, nilai kemurnian radionuklida juga merupakan faktor yang sangat penting dari hasil pemisahan menggunakan kolom cartridge berbagai jenis resin lantanida. Nilai kemurnian radionuklida dari radioisotop ^{161}Tb hasil pemisahan menggunakan berbagai jenis kolom cartridge resin lantanida, yaitu kolom cartridge resin Ln, Ln2 dan Ln3 masing-masing dengan ukuran partikel 50 – 100 μm ditunjukkan pada Tabel 2. Proses pemisahan radioisotop ^{161}Tb dengan menggunakan kolom cartridge resin Ln sebanyak 1, 2 dan 3 buah dengan ukuran partikel 50 – 100 μm diperoleh nilai kemurnian radionuklida ^{161}Tb yang tinggi. Akan tetapi nilai kemurnian radionuklida dari radioisotop ^{161}Tb yang tertinggi diperoleh menggunakan kolom cartridge resin Ln sebanyak 2 buah (ditandem), yaitu

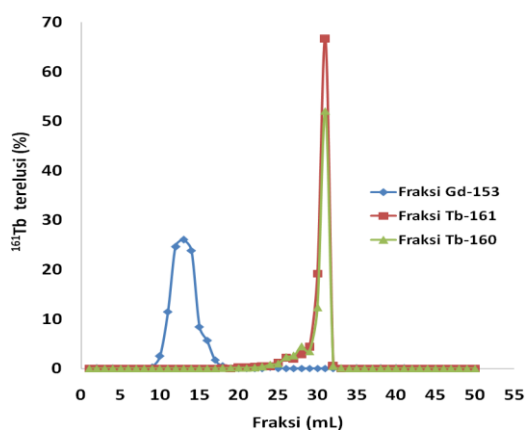
$99,98 \pm 0,01\%$. Proses pemisahan radioisotop ^{161}Tb dengan menggunakan kolom cartridge resin Ln2 dan Ln3 masing-masing sebanyak 1, 2 dan 3 buah, nilai kemurnian radionuklida dari radioisotop ^{161}Tb yang diperoleh masih rendah yaitu mirip dengan nilai kemurnian radionuklida radioisotop ^{161}Tb sebelum proses pemisahan yaitu sekitar 99,82%. Hal ini disebabkan radioisotop Tb walaupun dapat terelusi dari kolom, tetapi tidak dapat dipisahkan dari radioisotop Gd.

Berdasarkan hasil yang diperoleh pada Tabel 2 menunjukkan bahwa kolom cartridge resin Ln dengan ukuran partikel 50 – 100 μm yang ditandem sebanyak 2 buah memiliki kriteria pemisahan yang lebih baik dibanding kedua jenis kolom cartridge resin Ln lainnya, baik dari segi *yield* pemisahan, Gd *recovery* maupun kemurnian radionuklida dari radioisotop ^{161}Tb yang dihasilkan. Dengan membandingkan hasil yang diperoleh pada Tabel 1 dan Tabel 2 menunjukkan bahwa penggunaan kolom cartridge resin Ln dengan ukuran partikel 50 – 100 μm yang ditandem sebanyak 2 buah dapat meningkatkan *yield* pemisahan serta nilai kemurnian radionuklida dari radioisotop ^{161}Tb . Di samping itu, penggunaan kolom cartridge resin Ln juga lebih mudah dan cepat dalam preparasinya dibanding menggunakan kolom gelas seperti yang telah dilakukan pada penelitian sebelumnya (15), sehingga hal ini dapat meminimalkan kehilangan radioaktivitas selama proses dan menekan biaya produksi. Kemudahan dalam proses pembuatan merupakan salah satu

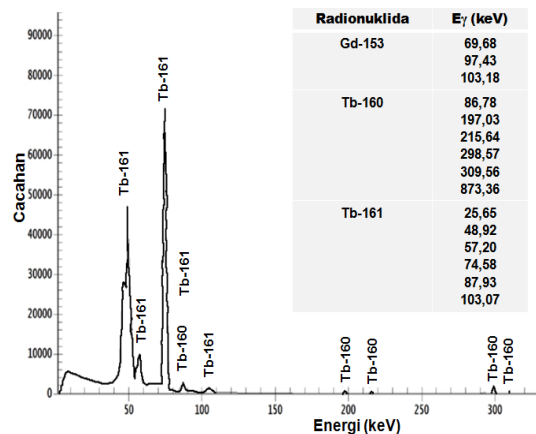
kriteria yang harus dipertimbangkan dalam produksi radioisotop.

Profil elusi pemisahan radioisotop ^{161}Tb hasil iradiasi bahan sasaran Gd_2O_3 diperkaya isotop ^{160}Gd 98,4% menggunakan larutan HNO_3 0,15 N (fraksi 1-6), HNO_3 0,8N (fraksi 7-28) dan HNO_3 3N (fraksi 29-50) ditunjukkan pada Gambar 5. Radionuklida ^{153}Gd terelusi setelah fraksi ke-10. Puncak radioaktivitas ^{153}Gd diperoleh pada fraksi 11 – 16 dengan total volume 6 mL. Sedangkan ^{161}Tb terelusi setelah fraksi ke-29. Puncak radioaktivitas ^{161}Tb diperoleh pada fraksi 30 – 33 dengan total volume 4 mL. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa ^{161}Tb hasil pemisahan memiliki volume yang kecil, sehingga ^{161}Tb dengan konsentrasi radioaktif tinggi dapat dihasilkan.

Spektrum sinar- γ fraksi Tb hasil pemisahan radioisotop ^{161}Tb dari iradiasi Gd_2O_3 diperkaya (^{160}Gd 98,4%) menggunakan kolom cartridge resin Ln (50-100 μm) ditandem 2 buah ditunjukkan pada Gambar 6.



Gambar 5. Profil elusi pemisahan radioisotop ^{161}Tb hasil iradiasi Gd_2O_3 diperkaya (^{160}Gd 98,4%) menggunakan kolom cartridge resin Ln (50-100 μm) ditandem 2 buah dengan eluen HNO_3 0,15N; 0,8N dan 3N.

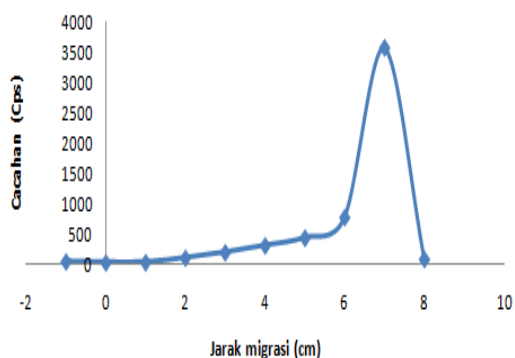


Gambar 6. Spektrum sinar- γ fraksi radioisotop ^{161}Tb hasil pemisahan menggunakan kolom cartridge resin Ln (50-100 μm) ditandem 2 buah.

Pada Gambar 6 terlihat bahwa ^{161}Tb dapat dipisahkan dari ^{153}Gd dengan baik. Hal ini dibuktikan dengan munculnya berbagai puncak energi gamma yang dimiliki oleh radionuklida ^{161}Tb pada spektrum sinar- γ yang diperoleh. Radionuklida ^{161}Tb hasil pemisahan diperoleh dengan kemurnian radionuklida sebesar $99,98 \pm 0,01\%$.

Produk akhir sediaan radioisotop ^{161}Tb yang dihasilkan diharapkan berada dalam bentuk kimia $^{161}\text{TbCl}_3$ (7). Kemurnian radiokimia larutan radioisotop $^{161}\text{TbCl}_3$ ditentukan dengan metode kromatografi kertas. Sistem kromatografi kertas yang digunakan pada penelitian ini mengacu pada sistem kromatografi kertas yang telah diperoleh pada penelitian sebelumnya dalam penentuan kemurnian radiokimia larutan radioisotop $^{161}\text{TbCl}_3$ hasil iradiasi bahan sasaran Gd_2O_3 alam yaitu menggunakan kertas kromatografi Whatman 3 MM (2 x 10 cm) sebagai fase diam serta larutan asam asetat 50% sebagai fase gerak (18). Sistem kromatografi kertas yang digunakan seperti terlihat pada Gambar 7 dapat memisahkan senyawa $^{161}\text{TbCl}_3$ dari

senyawa $^{161}\text{Tb}(\text{OH})_3$ sebagai pengotor radiokimianya yang mungkin berada di dalam larutan radioisotop tersebut. Penentuan kemurnian radiokimia larutan radioisotop $^{161}\text{TbCl}_3$ menggunakan sistem kromatografi kertas Whatman 3 MM dengan eluen asam asetat 50% menghasilkan puncak tunggal, yaitu senyawa $^{161}\text{TbCl}_3$ yang bermigrasi ke arah fase gerak dengan $R_f = 0,8-0,9$. Hasil penentuan kemurnian radiokimia radioisotop ^{161}Tb menggunakan sistem kromatografi tersebut diperoleh produk akhir ^{161}Tb dalam bentuk senyawa kimia $^{161}\text{TbCl}_3$ dengan kemurnian radiokimia sebesar $99,92 \pm 0,2\%$.



Gambar 7. Kromatogram $^{161}\text{TbCl}_3$ menggunakan fase diam kertas kromatografi Whatman 3 MM dan fase gerak eluen asam asetat 50%.

4. KESIMPULAN

Peningkatan *yield* pemisahan radioisotop ^{161}Tb berhasil diperoleh menggunakan kolom cartridge resin Ln (50 – 100 μm) dengan cara ditandem 2 buah. Hasil pemisahan radioisotop ^{161}Tb memiliki *yield* sebesar $100 \pm 0,1\%$ dan *Gd recovery* sebesar $97,65 \pm 0,2\%$. Fraksi ^{161}Tb hasil pemisahan memiliki kemurnian radionuklida $99,98 \pm 0,01\%$. Produk akhir larutan radioisotop ^{161}Tb yang diperoleh

berada dalam bentuk senyawa $^{161}\text{TbCl}_3$ dengan kemurnian radiokimia sebesar $99,92 \pm 0,2\%$.

5. UCAPAN TERIMAKASIH

Penelitian ini didanai oleh DIPA Pusat Sains dan Teknologi Nuklir Terapan – Badan Tenaga Nuklir Nasional. Penulis mengucapkan terima kasih kepada mahasiswa Kerja Praktek dari Universitas Pendidikan Indonesia, Universitas Negeri Malang dan Universitas Islam Negeri Sunan Gunung Djati Bandung yang telah membantu dalam pelaksanaan penelitian ini.

6. DAFTAR PUSTAKA

1. Zhang L, Chen H, Wang L, Liu T, Yeh J, Lu G, Yang L, Mao H. Delivery of therapeutic radioisotopes using nano particle platforms: Potential benefit in systemic radiation therapy. *Nanotech Sci Appl* 2010;3:159-70.
2. Luo TY, Tang IC, Wu YL, Hsu KL, Liu SW, Kung HC, Lai PS, Lin WJ. Evaluating the potential of ^{188}Re -SOCTA-trastuzumab as a new radioimmunoagent for breast cancer treatment. *J Nucl Med Biol* 2009;36:81-8.
3. Saranti E, Study of radiolabeling of chemically modified bombesin. Thesis. Charles University in Prague. 2013:1-52.
4. Pillai MRA, Dash A, Knapp FF. Rhenium-188: Availability from the $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ Generator and status of current applications. *Curr Radiopharm* 2012;5:228-43.
5. Ersahin D, Doddamane I, Cheng D.

- Targeted radionuclide therapy. *Cancers* 2011;3:3838-55.
6. Sadeghi M, Enferadi M, Shirazi A. External and internal radiation therapy: Past and future directions. *J Canc Res Ther* 2010;6(3):239-48.
7. Lehenberger S, Barkhausen C, Cohrs S, Fischer E, Grunberg J, Hohn A, Koster U, Schibli R, Turler A, Zhernosekov K. The low energy β^- and electron emitter ^{161}Tb as an alternative to ^{177}Lu for targeted radionuclide therapy. *J Nucl Med Biol* 2011;38:917-24.
8. Muller C, Reber J, Haller S, Dorrer H, Koster U, Johnston K, Zhernosekov K, Turler A, Schibli R. Folate receptor targeted alpha therapy using terbium-149. *Pharmaceuticals* 2014;7:353-65.
9. Roesch F. Radiolanthanides in endoradiotherapy: An overview. *Radiochim Acta* 2007;95:303-11.
10. Lehenberger SM, Evaluation and application of the low energy electron emitter ^{161}Tb , Dissertation 2010:1-140.
11. Muller C, Zhernosekov K, Koster U, Johnston K, Dorrer H, Hohn A, Walt NT, Turler A, Schibli R. A unique matched quadruplet of terbium radioisotopes for PET and SPECT and for α - and β^- - radionuclide therapy: An in vivo proof-of-concept study with a new receptor-targeted folate derivative. *J Nucl Med* 2012;53: 1-9.
12. Roesch F. Therapeutic radiolanthanides and the dosimetry by using PET. Seventh International Conference on Nuclear and Radiochemistry, Hungary, 24-29 August 2008.
13. Aziz A, Artha WT. Radiochemical separation of ^{161}Tb from Gd/Tb matrix using Ln resin column. *Indones J Chem* 2016;16(3):283-8.
14. Guzman FM, Morales JA, Chapter 5, Radioisotope production for health applications, 2010.
15. Aziz A, Nuryadin R. Pemisahan radioisotop ^{161}Tb hasil iradiasi bahan sasaran gadolinium oksida diperkaya isotop ^{160}Gd menggunakan metode kromatografi ekstraksi. *Jurnal Sains dan Teknologi Nuklir Indonesia* 2016;17(2)83-96.
16. Guzman FM, Salinas EJ. Separation of micro-macrocomponent system: $^{149}\text{Pm-Nd}$, $^{161}\text{Tb-Gd}$, $^{166}\text{Ho-Dy}$ and $^{177}\text{Lu-Yb}$ by extraction chromatography. *J Mex Chem Soc* 2015;59(2):143-50.
17. Guzman FM, Barreiro FJ, Salinas EJ, Trevino ALV. Radiolanthanides device production. *World J Nucl Scie Tech* 2015;5:111-9.
18. Aziz A, Suherman N. Karakterisasi fisiko-kimia radioisotop terbium-161-klorida ($^{161}\text{TbCl}_3$) hasil iradiasi bahan sasaran gadolinium oksida alam. *J Iptek Nuklir Ganendra* 2015;18(1):45-54.