

## FORMULASI RADIOFARMAKA $^{99m}\text{Tc}$ -GLUTATION UNTUK DIAGNOSIS KANKER

Nurlaila Z., Maula Eka Sriyani  
Pusat Teknologi Bahan dan Radiometri-BATAN  
Jl. Tamansari 71 Bandung 40132  
Email: nurlailaz@yahoo.com

### ABSTRAK

**FORMULASI RADIOFARMAKA  $^{99m}\text{Tc}$ -GLUTATION UNTUK DIAGNOSIS KANKER.** Glutation (GSH) merupakan tripeptida alam yang memegang peranan penting dalam reaksi detoksifikasi, pelindung sel terhadap kerusakan akibat *xenobiotic* spektrum lebar. GSH dapat membentuk kompleks khelat dengan ion-ion logam seperti teknesium-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ ), yang dalam bidang kedokteran nuklir dapat digunakan untuk diagnosis kanker leher dan kepala. Guna memenuhi kebutuhan senyawa bertanda  $^{99m}\text{Tc}$ -glutation ( $^{99m}\text{Tc}$ -GSH) di dalam negeri, telah dilakukan penandaan GSH dengan radionuklida  $^{99m}\text{Tc}$  dengan memvariasikan beberapa parameter. Penentuan efisiensi penandaan  $^{99m}\text{Tc}$ -GSH dilakukan dengan melihat kemurnian radiokimianya yang ditentukan dengan kromatografi lapis tipis menggunakan TLC-SG dengan 2 macam fase gerak, yaitu aseton kering dan larutan NaCl 0,9%. Kondisi penandaan optimal dicapai pada penggunaan 20 mg GSH; 0,3 mg  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ; pH reaksi 7-7,5; dan pengocokan beberapa saat pada temperatur kamar, memberikan efisiensi penandaan  $\pm 98\%$ . Total volume reaksi hingga 5 ml tidak memberikan pengaruh pada tingkat kemurnian hasil penandaan. Uji stabilitas menunjukkan bahwa  $^{99m}\text{Tc}$ -GSH tetap stabil sampai 6 jam pada temperatur kamar dengan kemurnian radiokimia 99,34 %.

**Kata kunci:** radiofarmaka, glutation,  $^{99m}\text{Tc}$ , diagnosis, kanker

### ABSTRACT

**FORMULATION OF  $^{99m}\text{Tc}$ -GLUTATHIONE FOR DIAGNOSIS OF CANCER.** Gluthatione (GSH) is a natural tripeptide which plays an important role in detoxification reactions, protecting cells against wide range xenobiotics. GSH could form chelate complex with metallic ions such as those of technetium-99m which is used in nuclear medicine for diagnoses of head and neck cancer. In order to fulfill the requisites of  $^{99m}\text{Tc}$ -GSH labelled compound, the labelling of GSH with  $^{99m}\text{Tc}$  radionuclide under some variations of several parameters has been carried out. The labelling efficiency of  $^{99m}\text{Tc}$ -GSH was determined by using TLC-SG thin layer chromatography with two kinds of mobile phase, i.e. dry acetone and 0.9 % of NaCl solutions. The optimum labelling condition was achieved at pH 7.0 – 7.5, 20 mg of glutathione, 0.3 mg of  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  and a few seconds shake at room temperature, gave  $\pm 98\%$  of labelling efficiency. The total reaching volume up to 5 ml did not affect the purity of labelled compound. The stability test shows that  $^{99m}\text{Tc}$ -GSH was still stable until 6 hours storage at room temperature with 99.34 % of radiochemical purity.

**Key words:** radiopharmaceutical, glutathione,  $^{99m}\text{Tc}$ , diagnosis, cancer.

### 1. PENDAHULUAN

Penyakit kanker di Indonesia menjadi penyumbang kematian ke tiga terbesar setelah penyakit jantung (1). Data dari Rumah Sakit Kanker Dharmas tahun 1995 hingga 2005 menunjukkan kanker payudara

menduduki peringkat pertama jenis kanker yang diidap penduduk Indonesia, diikuti berturut-turut kanker leher rahim (serviks), nasofaring, paru-paru, tiroid, rektum, lidah, kelenjar prostat, limfoma dan kelenjar getah bening (2). Selain itu, kanker leher dan

kepala menyumbang kira-kira 5% dari seluruh malignansi di dunia di mana 60% merupakan penderita stadium lanjut (3). Terlibatnya kelenjar getah bening merupakan faktor prognostik terpenting yang mempengaruhi kelangsungan hidup penderita kanker leher dan kepala. Oleh karena itu, deteksi dini penyakit ini sangat diperlukan sehingga dapat membantu para ahli medis dalam menentukan tindak lanjut dan penanganan kanker tersebut.

Salah satu metode alternatif untuk deteksi dini penyakit kanker adalah dengan teknik nuklir menggunakan radiofarmaka. Berbagai radiofarmaka, misalnya  $^{67}\text{Ga}$ -sitrat,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -bleomisin dan antibodi monoklonal bertanda radioaktif telah digunakan, namun senyawa-senyawa ini mempunyai sensitivitas dan spesifisitas yang rendah. Akhir-akhir ini, senyawa  $^{18}\text{F}$ -FDG dan  $^{123}\text{I}$ -metil tirosin juga sudah digunakan untuk evaluasi kanker leher dan kepala (4, 5), akan tetapi senyawa ini relatif mahal dan jumlahnya terbatas serta harus menggunakan peralatan PET yang cukup kompleks dan rumit. Penggunaan senyawa lain bertanda pemancar positron seperti L-( $^{11}\text{CH}_3$ )-metionin dan  $^{11}\text{C}$ -tirosin juga telah dilakukan, tetapi senyawa ini menunjukkan akumulasi yang sama pada kelenjar ludah sehingga deteksi kanker pada daerah ini menjadi sulit, terutama pada kelenjar getah bening *submandibular* dan *submental* (6). Untuk mengatasi masalah ini masih diperlukan radiofarmaka alternatif sehingga diagnosis dini kanker leher dan kepala dapat dilakukan.

Glutation (GSH) adalah tripeptida alam (asam glutamat, sistein dan glisin)

yang terdapat dalam jumlah besar dalam sitoplasma, terutama limfosit manusia pada darah perifer. Senyawa ini berfungsi dalam reaksi detoksifikasi dan pelindung sel terhadap kerusakan akibat bahan kimia. Adanya beberapa gugus donor elektron memungkinkan senyawa ini untuk ditandai dengan radionuklida  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  yang dapat digunakan sebagai radiofarmaka untuk deteksi kanker leher dan kepala (7).

Dalam penelitian ini dilakukan penandaan glutation dengan radionuklida  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ . Untuk mendapatkan kondisi penandaan yang optimal dengan hasil yang maksimal, maka dilakukan variasi beberapa parameter, antara lain, jumlah reduktor, jumlah glutation, pH dan waktu inkubasi. Selain itu, dilakukan juga pengujian pengaruh radioaktivitas dan jumlah volume akhir terhadap efisiensi penandaan.

Dari hasil penelitian ini diharapkan diperoleh senyawa bertanda  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -GSH yang dapat digunakan untuk diagnosis dini kanker, khususnya kanker leher dan kepala.

## 2. BAHAN DAN TATA KERJA

### 2.1. Bahan dan peralatan

Radionuklida  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  dalam bentuk larutan  $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$  diperoleh dari generator  $^{99}\text{Mo}$ - $^{99\text{m}}\text{Tc}$  produksi PT BATAN Teknologi. Bahan lain yang digunakan adalah glutation (GSH) buatan Sigma, akuabides steril, larutan NaCl fisiologis (0,9%) produksi IPHA Laboratories,  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , TLC-SG, asam klorida, natrium klorida, aseton, pereaksi lain dengan tingkat pereaksi analisis buatan E. Merck.

Peralatan yang digunakan antara lain pH-meter (Sartorius), alat pencacah saluran

tunggal (C.Schlumberger) dengan detektor NaI(Tl), kalibrator dosis, timbangan analitis (Mettler Toledo) serta seperangkat alat kromatografi lapis tipis.

## 2.2. Penentuan jumlah reduktor SnCl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O yang optimal

Ke dalam 1 mL larutan yang mengandung 20 mg GSH ditambahkan masing-masing larutan SnCl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O (1 mg/mL) dengan jumlah yang bervariasi (100, 200, 300, 400 dan 500 µL). Larutan diatur hingga pH = 7 dengan penambahan tetes demi tetes larutan NaOH 1N/ HCl 1N. Selanjutnya ke dalam masing-masing larutan ditambahkan larutan Na<sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub> dengan aktivitas ± 2 mCi dan volume akhir dibuat 2 mL dengan penambahan akuabides. Campuran diinkubasi selama 10 menit pada temperatur kamar. Efisiensi penandaan ditentukan dengan melihat kemurnian radiokimianya.

## 2.3. Optimalisasi jumlah GSH

Ke dalam 1 mL larutan yang masing-masing mengandung GSH dalam jumlah yang bervariasi (2,5; 5; 7,5; 10; 15; 20; 25; 30 mg) ditambahkan 300 µL larutan reduktor SnCl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O (1 mg/mL) yang diperoleh dari percobaan variasi jumlah reduktor. Larutan diatur hingga pH = 7 dengan penambahan tetes demi tetes larutan NaOH 1N/ HCl 1N. Selanjutnya ke dalam masing-masing larutan ditambahkan larutan Na<sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub> dengan aktivitas ± 2 mCi dan volume akhir dibuat 2 mL dengan penambahan akuabides. Campuran diinkubasi selama 10 menit pada temperatur kamar dan efisiensi penandaan ditentukan dengan melihat

kemurnian radiokimianya.

## 2.4. Penentuan pH optimal

Disiapkan sebanyak 6 flakon, masing-masing berisi 1 mL larutan yang mengandung 20 mg GSH (yang diperoleh dari percobaan optimalisasi jumlah GSH) dan 300 µL larutan reduktor SnCl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O (1 mg/mL). Masing-masing larutan diatur pH nya bervariasi (5,5; 6,0; 6,5; 7,0; 7,5 dan 8) dengan penambahan tetes demi tetes larutan NaOH 1N/ HCl 1N. Ke dalam masing-masing larutan ditambahkan larutan Na<sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub> dengan aktivitas ± 2 mCi dan volume akhir dibuat 2 mL dengan penambahan akuabides. Campuran diinkubasi selama 10 menit pada temperatur kamar dan efisiensi penandaan ditentukan dengan melihat kemurnian radiokimianya.

## 2.5. Penentuan waktu inkubasi

Ke dalam flakon yang berisi 1 mL larutan yang mengandung 20 mg GSH ditambahkan 300 µL larutan reduktor SnCl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O (1 mg/mL). Kemudian pH larutan diatur = 7 (yang diperoleh dari percobaan penentuan pH optimal) dengan penambahan tetes demi tetes larutan NaOH 1N/ HCl 1N. Ke dalam larutan ditambahkan larutan Na<sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub> dengan aktivitas ± 2 mCi dan volume akhir dibuat 2 mL dengan penambahan akuabides. Campuran diinkubasi pada temperatur kamar dengan waktu yang bervariasi (0, 5, 10, 15, 20, dan 30 menit). Efisiensi penandaan ditentukan berdasarkan kemurnian radiokimia.

## 2.6. Penentuan kemurnian radiokimia <sup>99m</sup>Tc-GSH

Kemurnian radiokimia <sup>99m</sup>Tc-GSH

ditentukan dengan metode kromatografi lapis tipis menaik. Sebagai fase diam digunakan TLC-SG (1x10 cm) yang diberi tanda -1 hingga 8 dan sebagai fase gerak digunakan aseton kering dan larutan NaCl 0,9%. Senyawa bertanda  $^{99m}\text{Tc}$ -GSH ditotolkan pada titik nol strip TLC-SG dengan menggunakan pipa kapiler, kemudian dielusi dengan kedua macam fase gerak tersebut. Kromatogram dikeringkan, dipotong-potong sepanjang 1 cm dan tiap potongan dicacah dengan alat pencacah saluran tunggal, detektor NaI(Tl).

### 2.7. Pengaruh volume terhadap efisiensi penandaan $^{99m}\text{Tc}$ -GSH

Penandaan GSH dengan radionuklida  $^{99m}\text{Tc}$  dilakukan dengan menggunakan 20 mg GSH dan 300  $\mu\text{g}$  reduktor  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (1 mg/mL). Harga pH campuran diatur = 7 dengan penambahan NaOH 1N/HCl 1N, kemudian ditambahi  $\pm 2$  mCi larutan  $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$  dan volume akhir dibuat bervariasi (1, 2, 3, 4 dan 5 mL) dengan penambahan larutan NaCl fisiologis (0,9%). Masing-masing larutan dikocok sebentar, selanjutnya efisiensi penandaan ditentukan dengan melihat kemurnian radiokimianya.

### 2.8. Pengaruh radioaktivitas terhadap efisiensi penandaan $^{99m}\text{Tc}$ -GSH

Prosedur pengaruh radioaktivitas terhadap efisiensi penandaan  $^{99m}\text{Tc}$ -GSH sama dengan prosedur pengaruh volume terhadap efisiensi penandaan yang telah diuraikan dalam 2.7, akan tetapi digunakan larutan  $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$  dengan aktivitas yang bervariasi (2, 5, 10, 15, dan 21 mCi). Masing-masing volume akhir dibuat 5 mL

dengan penambahan larutan NaCl fisiologis (0,9%). Setelah dikocok sebentar, efisiensi penandaan ditentukan dengan melihat kemurnian radiokimianya.

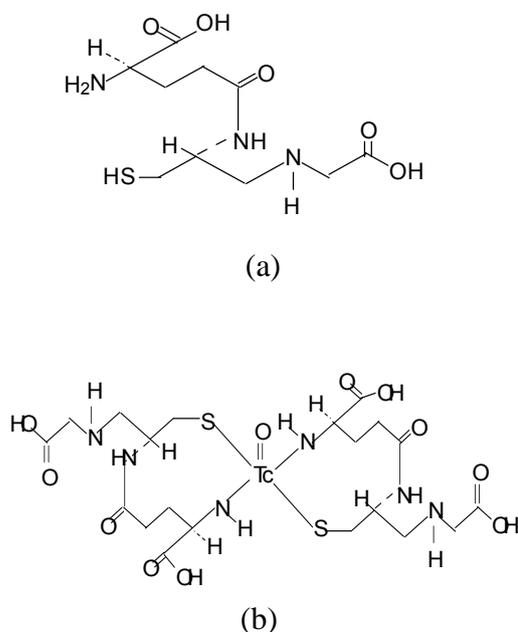
### 2.9. Penentuan stabilitas senyawa bertanda $^{99m}\text{Tc}$ -GSH

Stabilitas senyawa bertanda  $^{99m}\text{Tc}$ -GSH ditentukan dengan melihat kemurnian radiokimia pada waktu-waktu tertentu. Ke dalam 1 mL larutan yang mengandung 20 mg GSH ditambahkan 300  $\mu\text{L}$  larutan  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (1 mg/mL) dan diatur pH = 7 dengan penambahan larutan NaOH 1N/HCl 1N. Kemudian ditambahkan  $\pm 20$  mCi larutan  $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$  dan volume akhir dibuat 5 mL dengan penambahan larutan NaCl fisiologis (0,9%). Campuran dikocok sebentar pada temperatur kamar dan kemurnian radiokimia ditentukan pada 0, 1, 2, 3, 4, 5 dan 6 jam setelah penambahan larutan  $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$ .

## 3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Glutation (GSH) merupakan tripeptida yang terdiri dari asam glutamat, sistein dan glisin. Adanya gugus tiol dan amino yang berfungsi sebagai donor elektron menyebabkan senyawa ini dapat dengan mudah membentuk kompleks dengan ion logam. Di dalam tubuh, GSH *endogenous* berada dalam bentuk senyawa kompleks dengan ion logam seperti Zn yang terdapat di dalam plasma, di mana logam Zn ini dapat berikatan dengan 2 molekul GSH (8). Berdasarkan sifat ini maka senyawa GSH dapat membentuk senyawa kompleks dengan teknesium-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ ) yang merupakan suatu ion logam.

Dari studi karakterisasi kimia diperoleh bahwa <sup>99m</sup>Tc-GSH berada dalam bentuk dimer GSH-Tc-GSH yang merupakan suatu senyawa kompleks dengan teras okso dalam bentuk tetradentat (2N, 2S), mengandung Tc dengan tingkat valensi V yang terikat pada 2 atom sulfur pada gugus sistein dan 2 atom nitrogen dari 2 molekul GSH (9). Perkiraan struktur molekul senyawa <sup>99m</sup>Tc-GSH dimana atom Tc dapat mengikat 2 molekul GSH ditampilkan pada Gambar 1.



Gambar 1. Struktur molekul (a) GSH, (b) <sup>99m</sup>Tc-GSH

Dalam penandaan suatu senyawa atau ligan dengan radionuklida <sup>99m</sup>Tc melalui pembentukan kompleks terdapat beberapa faktor yang harus diperhatikan antara lain, jumlah reduktor, jumlah ligan dan waktu inkubasi. Di samping itu, kestabilan suatu kompleks sangat dipengaruhi oleh pH, sehingga penandaan harus dilakukan pada

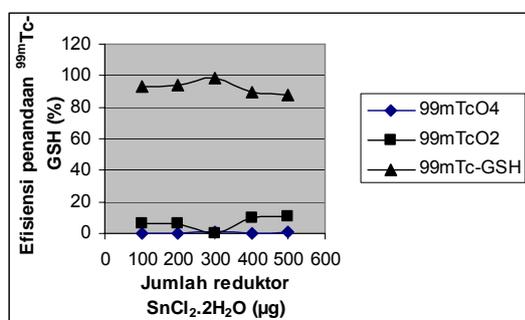
kondisi pH di mana bentuk kompleksnya stabil. Berdasarkan hal ini, maka untuk setiap senyawa bertanda radionuklida <sup>99m</sup>Tc harus dicari kondisi penandaan yang optimal, meliputi reduksi (<sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub>)<sup>-</sup> oleh reduktor SnCl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O menjadi <sup>99m</sup>Tc dengan tingkat oksidasi yang lebih rendah yang sesuai untuk pembentukan kompleks yang diinginkan tanpa adanya reaksi samping dari Sn maupun <sup>99m</sup>Tc.

Dalam penandaan GSH dengan radionuklida <sup>99m</sup>Tc, dilakukan penentuan kondisi optimal dengan memvariasikan beberapa parameter agar diperoleh efisiensi penandaan dengan kemurnian radiokimia yang tinggi. Penentuan efisiensi penandaan <sup>99m</sup>Tc-GSH dilakukan dengan melihat kemurnian radiokimia yang ditentukan dengan kromatografi lapis tipis (TLC-SG). Dengan metode ini, penggunaan pelarut aseton kering dapat memisahkan pengotor radiokimia dalam bentuk (<sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub>)<sup>-</sup> dengan harga R<sub>f</sub> = 0,9 – 1,0 (R<sub>f</sub> <sup>99m</sup>Tc-GSH = R<sub>f</sub> <sup>99m</sup>TcO<sub>2</sub> = 0,0), sedangkan dengan pelarut NaCl fisiologis (0,9%) diperoleh pengotor radiokimia dalam bentuk <sup>99m</sup>Tc tereduksi (<sup>99m</sup>TcO<sub>2</sub>) dengan harga R<sub>f</sub> = 0,0 – 0,1 [R<sub>f</sub> <sup>99m</sup>Tc-GSH = R<sub>f</sub> (<sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub>)<sup>-</sup> = 0,9 – 1,0] (7). Dengan cara ini, persentase <sup>99m</sup>Tc-GSH yang terbentuk yang dinyatakan dengan efisiensi penandaan dapat dihitung sebagai berikut :

$$\text{Efisiensi penandaan } ^{99m}\text{Tc-GSH}(\%) = 100 - [^{99m}\text{TcO}_2 + (^{99m}\text{TcO}_4)^-]$$

Dari percobaan penandaan GSH dengan radionuklida <sup>99m</sup>Tc dengan memvariasikan jumlah reduktor SnCl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O terlihat bahwa reduktor tersebut berpengaruh terhadap efisiensi penandaan

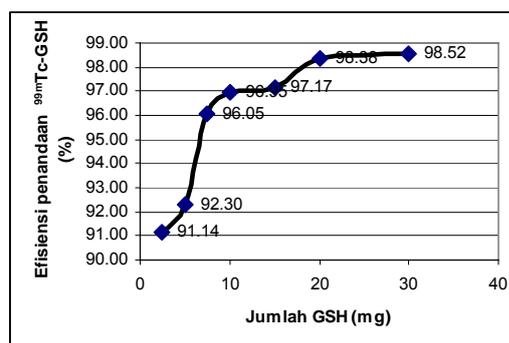
$^{99m}\text{Tc}$ -GSH. Pemakaian  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  sebesar 300  $\mu\text{g}$  memberikan efisiensi penandaan tertinggi sebesar  $98,84 \pm 0,99\%$ . Penggunaan  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  dalam jumlah yang lebih besar dari 300  $\mu\text{g}$  akan menurunkan efisiensi penandaan  $^{99m}\text{Tc}$ -GSH. Hal ini disebabkan pada pemakaian  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  yang berlebih akan mempengaruhi hidrolisis  $^{99m}\text{Tc}$  valensi rendah, terlihat dengan naiknya persentase  $^{99m}\text{Tc}$  tereduksi-terhidrolisis (Gambar 2).



Gambar 2. Pengaruh jumlah reduktor  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  terhadap efisiensi penandaan  $^{99m}\text{Tc}$ -GSH. (GSH = 20 mg, pH = 7, radioaktivitas  $^{99m}\text{Tc}$  = 2 mCi, inkubasi temperatur kamar 10 menit, volume akhir = 2 mL, n = 5).

Pada Gambar 3 ditampilkan hasil penentuan jumlah ligan GSH dalam penandaan dengan teknesium-99m. Dari hasil ini diperoleh bahwa dengan 5 kali pengulangan, pemakaian jumlah GSH sebanyak 20 mg memberikan efisiensi penandaan yang tinggi sebesar  $98,38 \pm 0,44\%$ . Peningkatan jumlah GSH hingga 30 mg tidak mempengaruhi efisiensi penandaan ( $98,52 \pm 1,91\%$ ). Penggunaan ligan GSH dalam jumlah yang lebih kecil memberikan efisiensi penandaan yang lebih rendah yaitu 96 hingga 97%. Telah diuraikan sebelumnya bahwa dalam

penandaan dengan teknesium-99m, efisiensi penandaan dinyatakan dari kemurnian radiokimianya. Hal ini menunjukkan bahwa penggunaan GSH dengan jumlah antara 7,5 hingga 15 mg memberikan kemurnian radiokimia sebesar 96 hingga 97% di mana harga inipun masih memenuhi persyaratan kemurnian radiokimia untuk suatu radiofarmaka, yaitu 95–100% (10). Akan tetapi dalam memformulasi suatu radiofarmaka sebaiknya digunakan kondisi penandaan di mana diperoleh kemurnian radiokimia yang maksimal. Berdasarkan hasil ini, maka untuk penandaan selanjutnya digunakan GSH sebanyak 20 mg.

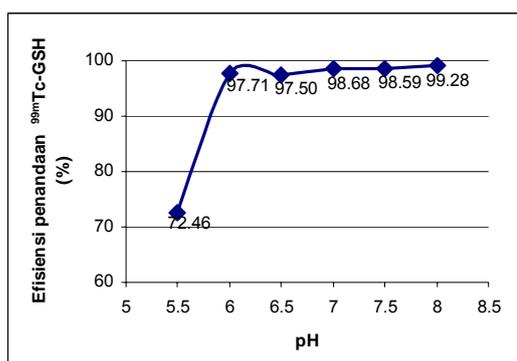


Gambar 3. Pengaruh jumlah GSH terhadap efisiensi penandaan  $^{99m}\text{Tc}$ -GSH ( $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  = 300  $\mu\text{g}$ , pH = 7, radioaktivitas  $^{99m}\text{Tc}$  = 2 mCi, inkubasi temperatur kamar 10 menit, volume akhir = 2 mL, n = 5).

Dalam penandaan suatu senyawa dengan radionuklida teknesium-99m, kondisi pH merupakan faktor yang sangat penting. Selain itu, kestabilan senyawa bertanda sangat dipengaruhi oleh pH sehingga penandaan harus dilakukan pada kondisi pH optimal.

Percobaan penentuan pH optimal dalam penandaan GSH dengan radionuklida

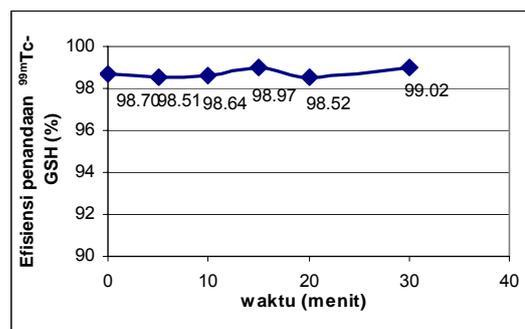
<sup>99m</sup>Tc dilakukan sebanyak lima kali pengulangan. Hasil percobaan menunjukkan bahwa pada pH antara 6,0 sampai 8,0 diperoleh efisiensi penandaan <sup>99m</sup>Tc-GSH antara 97% hingga 99% di mana yang tertinggi diperoleh bila penandaan dilakukan pada pH 8, yaitu sebesar 99,28 ± 0,14% (Gambar 4). Namun mengingat pH darah optimal = 7,4 dan untuk menghindari terjadinya hemolisis dalam aplikasinya, maka untuk selanjutnya digunakan kondisi penandaan pada pH = 7,0 – 7,5 dengan efisiensi penandaan masing-masing sebesar 98,68 ± 0,19 dan 98,59 ± 0,37 % (Gambar 4).



Gambar 4. Pengaruh pH terhadap efisiensi penandaan <sup>99m</sup>Tc-GSH (GSH = 20 mg, SnCl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O = 300 µg, radioaktivitas <sup>99m</sup>Tc = 2 mCi, inkubasi temperatur kamar 10 menit, volume akhir = 2 mL, n = 5).

Lamanya waktu inkubasi juga dapat berpengaruh terhadap pembentukan senyawa <sup>99m</sup>Tc-GSH. Pada Gambar 5 ditampilkan data efisiensi penandaan <sup>99m</sup>Tc-GSH pada berbagai waktu inkubasi. Pengocokan beberapa saat pada temperatur kamar telah memberikan efisiensi penandaan yang tinggi yaitu sebesar 98,70 ± 0,33 %. Penambahan waktu inkubasi 5 hingga 30 menit pada

temperatur kamar tidak banyak berpengaruh terhadap efisiensi penandaan <sup>99m</sup>Tc-GSH sehingga untuk percobaan selanjutnya digunakan cara pengocokan beberapa saat pada temperatur kamar.

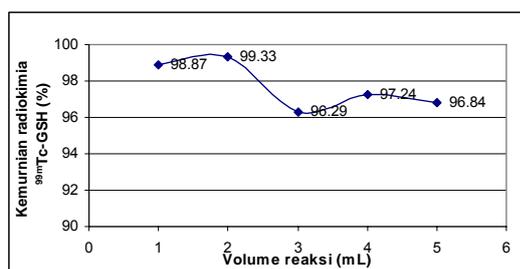


Gambar 5. Pengaruh waktu inkubasi terhadap efisiensi penandaan <sup>99m</sup>Tc-GSH (GSH = 20 mg, SnCl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O = 300 µg, radioaktivitas <sup>99m</sup>Tc = 2 mCi, volume akhir = 2 mL).

Secara teoritis, dalam penandaan senyawa dengan suatu radionuklida, volume dan radioaktivitas yang digunakan dapat mempengaruhi kemurnian radiokimia senyawa bertanda tersebut. Hal ini dapat disebabkan oleh terjadinya penguraian akibat hidrolisis maupun radiolisis. Seperti diketahui bahwa pada proses radiolisis, dengan adanya air akan terbentuk H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (11). Adanya senyawa H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> yang bersifat sebagai oksidator, dapat mengoksidasi Sn(II) yang diperlukan untuk mereduksi <sup>99m</sup>Tc(VII) ke tingkat oksidasi yang lebih rendah. Berkurangnya daya reduksi Sn(II) mengakibatkan tingginya pengotor radiokimia dalam bentuk (<sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub>)<sup>-</sup>. Di samping itu, dapat mengakibatkan terlepasnya <sup>99m</sup>Tc-tereduksi dari senyawa bertanda tersebut (11). Sehubungan dengan itu, dilakukan pengujian pengaruh volume reaksi dan besarnya radioaktivitas larutan

$\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$  terhadap kemurnian radiokimia  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -GSH.

Dari hasil percobaan terlihat bahwa penggunaan volume akhir reaksi sebesar 1 dan 2 mL memberikan kemurnian radiokimia masing-masing sebesar  $98,87 \pm 1,09 \%$  dan  $99,3 \pm 0,14 \%$ . Penggunaan volume akhir reaksi sebesar 3 hingga 5 mL memberikan kemurnian radiokimia yang sedikit menurun akan tetapi masih memenuhi persyaratan sebagai radiofarmaka ( $\geq 95 \%$ ), yaitu antara 96 – 97 % (Gambar 6). Hal ini menunjukkan bahwa penggunaan volume reaksi sampai dengan 5 mL tidak menyebabkan terjadinya penguraian yang dapat mempengaruhi kemurnian radiokimia  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -GSH.

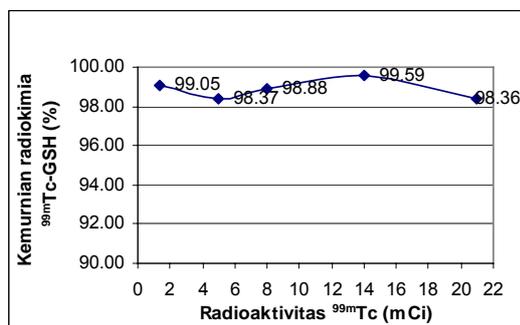


Gambar 6. Pengaruh volume reaksi terhadap kemurnian radiokimia  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -GSH. (GSH = 20 mg,  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  = 300  $\mu\text{g}$ , pH = 7, radioaktivitas  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  = 2 mCi, inkubasi = 0 menit pada temperatur kamar).

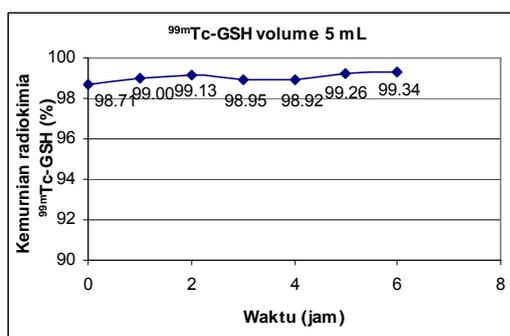
Pada Gambar 7 ditampilkan pengaruh radioaktivitas  $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$  terhadap kemurnian radiokimia  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -GSH. Penandaan GSH dengan radioaktivitas hingga 21 mCi masih memberikan kemurnian radiokimia yang tinggi ( $\geq 95 \%$ ). Penggunaan radioaktivitas  $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$  lebih besar dari 21 mCi tidak dilakukan mengingat adanya keterbatasan dari besarnya radioaktivitas yang diperoleh.

Uji stabilitas senyawa  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -GSH

dapat dilihat pada Gambar 8.



Gambar 7. Pengaruh radioaktivitas  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  terhadap kemurnian radiokimia  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -GSH. (GSH = 20 mg,  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  = 300  $\mu\text{g}$ , pH = 7, volume reaksi = 5 mL, inkubasi = 0 menit pada temperatur kamar).



Gambar 8. Stabilitas  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -GSH pada penyimpanan temperatur kamar. (GSH = 20 mg,  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  = 300  $\mu\text{g}$ , pH = 7, volume reaksi = 5 mL)

Stabilitas senyawa  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -GSH ditentukan dari waktu ke waktu dengan melihat kemurnian radiokimianya menggunakan metode kromatografi lapis tipis. Dari hasil ini terlihat bahwa setelah disimpan selama 6 jam, senyawa  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -GSH masih mempunyai kemurnian radiokimia yang tinggi, yaitu sebesar 99,34%. Pengujian stabilitas senyawa  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -GSH pada penyimpanan lebih dari 6 jam tidak dilakukan mengingat radionuklida  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  mempunyai  $T_{1/2}$  sekitar 6 jam sehingga radioaktivitas senyawa tersebut sudah cukup kecil.

#### 4. KESIMPULAN

Radiofarmaka <sup>99m</sup>Tc-GSH dapat diformulasi dengan cara menandai ligan GSH dengan radionuklida <sup>99m</sup>Tc menggunakan SnCl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O sebagai reduktor dan penandaan sangat dipengaruhi oleh jumlah GSH, jumlah reduktor dan pH.

Formula radiofarmaka <sup>99m</sup>Tc-GSH yang memberikan efisiensi penandaan yang maksimal diperoleh pada penggunaan 20 mg GSH, 300 µg reduktor SnCl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O pada kondisi pH 7,0 – 7,5 dan waktu inkubasi beberapa saat pada temperatur kamar.

Penggunaan radioaktivitas <sup>99m</sup>Tc hingga 21 mCi dengan volume reaksi hingga 5 mL tidak mempengaruhi kemurnian radiokimia <sup>99m</sup>Tc-GSH dan senyawa tetap stabil selama 6 jam penyimpanan pada temperatur kamar.

#### 5. UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Sdr. Mimin Ratna Suminar dan Sdr. Epi Isabela yang telah memberikan bantuan dalam pelaksanaan penelitian ini serta kepada Sdr. Rukmini Ijas sehingga terlaksananya penyusunan naskah ini.

#### 6. DAFTAR PUSTAKA

1. Afriatni A. Departemen Kesehatan bentuk Subdirektorat kanker. 5 Pebruari 2006 [cited 19 April 2006]. Available from :<http://www.tempointeraktif.com>.
2. Arjanto D. Ayo deteksi kanker sejak dini. 23 Oktober 2006 [cited 15 April 2010]. Available from : <http://www.tempointeraktif.com>
3. Parker SL, Tong T, Bolden S. Cancer statistic 1996. CA Cancer. J Clin 1996;46:5-27.
4. Adam S, Baum RP, Stuckensen T. Prospective comparison of F-18-FDG PET with conventional imaging modalities (CT, MRI, US) in lymph node staging of head and neck cancer. Eur J Nucl Med 1998;250:1255-60.
5. Flamen P, Bernheim N, Deron P. Iodine-123 alpha-methyl-L-tyrosine single photon emission tomography for visualisation of head and neck squamous carcinomas. Eur J Nucl Med 1998;25:177-81.
6. Leskinen-Kallio S, Nagren K, Lehtikoinen P. Carbon-11 methionine and PET is an effective method to image head and neck cancer. J Nucl Med 1992;33:691-5.
7. Caglar M, Ciftci I, Hosal S, Kilinc K, Ercan T. Detection of head and neck cancer with <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-glutathione : a correlative study with tissue glutathione and glutathione s-transferase levels. Nucl Med Commun. 2001;22(1):33-8.
8. Ercan MT. Zn-65 glutathione: biodistribution and effect of carrier zinc on pancreas uptake. Int J Appl Rad Isotopes 1981;32:417-21.
9. Baba K, Moretti JL, Weinmann P, Senekowitsch-Schmidtke R, Ercan MT. Tc-Glutathione complex (Tc-GSH) : Labelling, chemical characterization and biodistribution in rats. Metal Base Drugs 1999;6(6):329-36.
10. British Pharmacopeia (CD-Rom) Vol.II. 2-16 Colegate, Norwich NR3 IBQ : HMSO, St Clements House; 2001.
11. Muthalib A, Aspek kimia senyawa bertanda. Diklat Teknologi Proses

Produksi Radioisotop dan Senyawa

Bertanda, BATAN, Bandung ;2002