

PENENTUAN KEMURNIAN RADIOKIMIA SENYAWA RADIOFARMAKA ^{99m}Tc -MIBI SECARA CEPAT DAN PRAKTIS MENGUNAKAN *DOSE CALIBRATOR*

**Maskur, Enny Lestari, Endang Sarmini, Yayan Tahyan, Amal Rezka Putra, Dede Kurniasih,
Adang Hardi Gunawan**

Pusat Teknologi Radioisotop dan Radiofarmaka – BATAN
Kawasan Puspiptek, Serpong, Tangerang Selatan, 15314
e-mail : maskur.dzaky@gmail.com

(Naskah diterima: 19-01-2017, Naskah direvisi: 24-02-2017, Naskah disetujui: 28-02-2017)

ABSTRAK

**PENENTUAN KEMURNIAN RADIOKIMIA ^{99m}Tc -MIBI SECARA CEPAT DAN PRAKTIS
MENGUNAKAN *DOSE CALIBRATOR*.** Pada umumnya pengujian kemurnian radiokimia diawali dengan pemisahan radiokimia secara Kromatografi Lapis Tipis (KLT), untuk selanjutnya dapat diukur menggunakan *gamma counter*, namun metoda ini tidak dapat diterapkan di rumah sakit karena umumnya rumah sakit hanya mempunyai alat ukur *dose calibrator*. Oleh karena itu, perlu mencari metoda alternatif yang lebih praktis dan cepat, salah satunya adalah metoda pemisahan secara ekstraksi dan pengukuran radioaktivitasnya dilakukan dengan menggunakan *dose calibrator*. Senyawa ^{99m}Tc -MIBI diekstraksi menggunakan campuran salin dan chloroform dengan perbandingan volume 1:1, sehingga ^{99m}Tc -MIBI terpisah dari pengotornya. Senyawa ^{99m}Tc -MIBI berada dalam fasa organik (chloroform) sedangkan $^{99m}\text{TcO}_2$ dan $^{99m}\text{TcO}_4^-$ dalam fasa air (salin). Masing-masing fasa dicuplik dengan volume yang sama, kemudian diukur radioaktivitasnya menggunakan *dose calibrator* untuk menghitung kemurnian radiokimianya. Hasil ekstraksi dibandingkan dengan hasil pemisahan menggunakan metoda baku KLT. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kemurnian radiokimia kit ^{99m}Tc -MIBI menggunakan kedua metoda tersebut hampir sama yaitu sebesar $98,34 \% \pm 0,65 \%$ dengan menggunakan metoda baku KLT dan $97,15 \% \pm 0,56 \%$ menggunakan metode ekstraksi dengan presisi yang baik. Waktu yang diperlukan untuk pemisahan dengan menggunakan KLT hingga pengukuran menggunakan *gamma counter* selama 180 menit, sedangkan pemisahan menggunakan ekstraksi hingga pengukuran menggunakan *dose calibrator* hanya 20 menit. Hasil ini menunjukkan bahwa metoda pemisahan secara ekstraksi dan pengukuran aktivitas menggunakan *dose calibrator* dapat digunakan sebagai alternatif untuk pengujian kemurnian radiokimia senyawa radiofarmaka ^{99m}Tc -MIBI. Keunggulan metoda ekstraksi adalah waktu pengujian lebih cepat bila dibandingkan metoda pemisahan menggunakan KLT.

Kata Kunci: kemurnian radiokimia, radiofarmaka, ^{99m}Tc -MIBI, *gamma counter*, *dose calibrator*.

ABSTRACT

RADIOCHEMICAL MEASUREMENTS OF ^{99m}Tc -MIBI BY FAST AND PRACTICAL USING DOSE CALIBRATOR. Generally the determination of radiochemical purity begins with Radiochemical separation using thin layer chromatography (TLC), and then measurement using a gamma counter, but this method can not be applied in hospitals since there is only a dose calibrator available in the hospitals. Therefore, we conducted such an investigation using an alternative method which is more practical and faster, ie begins with radiochemical separation using extraction method, and then measurement using a dose calibrator. The determination was carried out in which ^{99m}Tc -MIBI was extracted using a mixture of saline and chloroform with volume ratio of 1:1, the mixture was then extracted. The ^{99m}Tc - MIBI was in organic phase (chloroform), where as $^{99m}\text{TcO}_2$ and $^{99m}\text{TcO}_4^-$ were both in water phase (saline). Then, each phase of the sample was taken with the same volume, and then the radioactivity was measured using a gamma ionization chamber and the radiochemical purity was calculated. Radiochemical purity with extraction process method Compared measuring using standard methods of TLC Furthermore, the results of the extraction were compared with the standard method of TLC. The results showed that the radiochemical purity of ^{99m}Tc -MIBI using the two methods were almost the same, ie $=98.34\% \pm 0,65\%$ for TLC standard method and $=97.15\% \pm 0,56\%$ for extraction method with good measurement precision. The time of determination for extraction method was 20 minutes and 180 minutes for TLC standard method respectively. These results indicated that the extraction method can be used as an alternative method for determination of radiochemical purity of ^{99m}Tc -MIBI radiopharmaceutical. The advantage of extraction method that it is faster compared to the TLC Method.

Keywords: radiochemical purity, radiopharmaceutical, ^{99m}Tc -MIBI, gamma counter, dose calibrator.

PENDAHULUAN

Kit radiofarmaka adalah sediaan farmasi setengah jadi yang tersusun dengan komposisi kimia tertentu, namun tidak mengandung radioaktif^[1]. Pada saat akan digunakan untuk mendiagnosis penyakit pasien di rumah sakit, maka kit radiofarmaka tersebut terlebih dahulu direaksikan dengan zat radioaktif di rumah sakit sehingga diperoleh suatu senyawa radiofarmaka. Radiofarmaka adalah sediaan farmasi siap dipakai oleh pasien yang salah satu penyusunnya berupa zat radioaktif.

Pada umumnya, kit radiofarmaka yang digunakan untuk mendiagnosis suatu penyakit direaksikan dengan zat radioaktif berupa radioisotop ^{99m}Tc . Radioisotop tersebut memiliki sifat nuklir yang ideal untuk diagnosis suatu penyakit karena mempunyai waktu paruh pendek yaitu sekitar 6 jam dan merupakan pemancar sinar gamma murni pada energi 140 KeV. Karakteristik ini sangat ideal untuk menghasilkan suatu pencitraan yang baik dengan menggunakan alat SPECT (Single Photon Emission Computerize Tomography) ^[2].

Saat ini kedokteran nuklir memiliki posisi penting dalam diagnosis maupun terapi berbagai penyakit^[2,3]. Kit radiofarmaka Methoxyisobutylisonitrile atau MIBI yang direaksikan dengan radioisotop ^{99m}Tc menghasilkan suatu senyawa radiofarmaka ^{99m}Tc -MIBI. Radiofarmaka tersebut telah digunakan sebagai protokol diagnosis penyakit jantung di berbagai rumah sakit^[4]. Pada perkembangannya radiofarmaka ^{99m}Tc -MIBI juga dapat digunakan untuk mendeteksi penyakit tuberkulosis^[5] dan, paratiroid^[6,7,8,9,10], serta kanker payudara ^[11,12]. Radiofarmaka ^{99m}Tc -MIBI dapat digunakan untuk mendiagnosis penyakit pada kedokteran nuklir, karena dapat memberi informasi tentang keadaan organ dari pasien dengan hasil yang akurat dalam waktu relatif pendek. Keakuratan diagnosis sangat dipengaruhi oleh kemurnian

radiokimia tersebut. Semakin murni radiokimianya maka semakin baik pula hasil pencitraannya.

Kemurnian radiokimia ^{99m}Tc -MIBI adalah prosentase jumlah kompleks ^{99m}Tc -MIBI dalam radiofarmaka tersebut, sedangkan pengotor radiokimia dalam setiap produk ^{99m}Tc -MIBI adalah berupa $^{99m}\text{TcO}_4^-$ dan $^{99m}\text{TcO}_2$.

Sebelum radiofarmaka tersebut digunakan kepada pasien, maka setiap produsen radiofarmaka harus melakukan kendali kualitas dengan baik. Salah satu parameter kendali kualitas radiofarmaka ^{99m}Tc -MIBI adalah penentuan kemurnian radiokimia. Pada umumnya, pengujian kemurnian radiokimia dapat dilakukan menggunakan metoda pemisahan secara Kromatografi Lapis Tipis (KLT) yang selanjutnya besar radioaktivitasnya dapat diukur menggunakan *gamma counter*^[13,14,15]. Metoda pemisahan dengan KLT yang dilanjutkan pengukuran kemurnian menggunakan *gamma counter* banyak digunakan karena murah dan akurat sehingga metoda tersebut banyak diterapkan di laboratorium.

Proses penandaan radiofarmaka berbasis ^{99m}Tc dilakukan di rumah sakit sesaat sebelum digunakan kepada pasien. Idealnya, sebelum diinjeksikan kepada pasien, pihak rumah sakit perlu melakukan kendali kualitas agar aman bagi pasien, namun umumnya di rumah sakit tidak tersedia alat ukur *gamma counter*. Selain itu, pihak rumah sakit ingin menggunakan metoda pengujian yang lebih praktis, cepat, dan akurat. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk memperoleh metoda pengujian alternatif dalam menentukan kemurnian radiokimia dari senyawa radiofarmaka ^{99m}Tc -MIBI^[16] dengan harapan metoda tersebut dapat diterapkan di rumah sakit .

Radiofarmaka ^{99m}Tc -MIBI merupakan suatu senyawa kationik $[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{MIBI})_6]^+$

dan bersifat hidropobik^[14]. Sementara itu, pengotor radiokimianya terdiri dari $^{99m}\text{TcO}_4^-$ dan $^{99m}\text{TcO}_2$ yang keduanya bersifat hidrophilik, sehingga antara produk radiofarmaka ^{99m}Tc -MIBI dan pengotor ($^{99m}\text{TcO}_4^-$ dan $^{99m}\text{TcO}_2$) dapat dipisahkan melalui metode ekstraksi fasa air dan fasa organik. Proses ekstraksi akan memisahkan senyawa produk ke fasa organik, sedangkan senyawa pengotor berada dalam fasa air. Oleh karena itu, pada penelitian ini dilakukan penelitian pengujian radiokimia ^{99m}Tc -MIBI menggunakan metoda ekstraksi dan hasilnya dibandingkan dengan metoda pengujian baku, yaitu pemisahan secara KLT yang dilanjutkan pengukuran radioaktivitasnya menggunakan *gamma counter*. Pada proses ekstraksi sebagai fasa air digunakan salin, sedangkan fasa organik digunakan beberapa jenis larutan kimia antara lain, chloroform, n.hexan, carbon tetra chlorida, dan dichloromethan.

METODOLOGI

a. Bahan dan Peralatan

Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah kit radiofarmaka MIBI, reagen chloroform, tetra carbon chlorida, n-hexan, dichloromethan, aseton, methyl ethyl keton (MEK), salin, air bebas mineral, radioisotop ^{99m}Tc .

Peralatan yang digunakan adalah vortex, bejana kromatografi, gamma ionisation chamber, Gamma Counter Mini Assai, *dose calibrator* dan oven.

b. Preparasi penandaan ^{99m}Tc -MIBI

Radioisotop ^{99m}Tc dengan volume sebanyak 1-3 mL ditambahkan ke dalam vial yang berisi kit radiofarmaka MIBI, selanjutnya dipanaskan menggunakan *water bath* pada temperatur $\pm 90^\circ\text{C}$ selama 10 menit dan posisi vial harus tegak. Setelah pemanasan selesai, vial dikeluarkan dan dibiarkan dingin pada temperatur kamar.

c. Preparasi pembuatan $^{99m}\text{TcO}_2$ sebagai control.

Larutan reduktor $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ditimbang sebanyak 40 mg kemudian dilarutkan menggunakan HCl 1N sebanyak 0,1 mL. Air bebas mineral jenuh nitrogen ditambahkan hingga volume menjadi 10 mL. Larutan tersebut diambil 2 mL, kemudian dimasukkan ke dalam vial yang telah berisi 0,5 mL $^{99m}\text{TcO}_4^-$ dan diaduk menggunakan vortex.

d. Pengujian radiokimia menggunakan alat *gamma counter*

Pengujian kemurnian radiokimia dengan alat *gamma counter* diawali dengan melakukan pemisahan komponen radiokimia menggunakan metode KLT. Pemisahan dilakukan dengan menggunakan fasa diam alumina selulosa yang telah dipanaskan pada temperatur 120°C dan fasa gerak yang digunakan adalah larutan etanol 85 %. Hasil pemisahan dengan metode KLT diukur kemurniannya menggunakan alat *gamma counter*.

e. Pengujian radiokimia menggunakan alat *dose calibrator*

Pengujian kemurnian radiokimia menggunakan alat *dose calibrator* diawali dengan melakukan pemisahan komponen radiokimia dengan metode ekstraksi. Pemisahan dilakukan dengan cara mencampurkan larutan salin (fasa air) sebanyak 550 μL dan chloroform (fasa organik) sebanyak 600 μL ke dalam *mikro tube*. Radiofarmaka ^{99m}Tc -MIBI sebanyak 50 μL dimasukkan ke dalam *mikro tube*, lalu diaduk menggunakan vortex. Setelah itu, dидiamkan hingga terpisah menjadi dua fasa, yaitu fasa organik dan fasa air. Kedua fasa tersebut dicuplik masing-masing sebanyak 200 μL , lalu diukur radioaktivitasnya menggunakan *dose calibrator*. Pencuplikan dilakukan secara triplo, kemudian besar radioaktivitasnya dihitung menjadi rerata kemurnian radiokimianya. Hal yang sama dilakukan dengan mengganti larutan pengeksrak yaitu berupa salin : carbon tetra

khlorida; salin : dichloromethan; dan salin : hexan. Masing masing parameter metode ekstraksi diamati dan dievaluasi hasilnya dan dibandingkan dengan hasil menggunakan metoda baku KLT dan pengukuran radioaktivitas dengan alat *gamma counter*.

Presisi atau keberulangan diperoleh dari hasil pengukuran berulang yang dilakukan dengan cara melakukan pengukuran kemurnian radiokimia dengan pengulangan hingga 9 (sembilan) kali pengukuran, kemudian dievaluasi nilai relatif standar deviasinya atau RSD.

f. Evaluasi hasil pengujian berbagai metoda

Pengujian kemurnian radiokimia dari senyawa radiofarmaka ^{99m}Tc -MIBI menggunakan lima metoda, yaitu (a) metoda pemisahan secara KLT dan diukur menggunakan *gamma counter*, (b) metoda pemisahan secara ekstraksi dengan larutan campuran chloroform dan salin kemudian diukur menggunakan *dose calibrator*; metode (c) adalah metoda pemisahan

secara ekstraksi dengan larutan campuran CCl_4 dan salin kemudian diukur menggunakan *dose calibrator*, (d) adalah metoda pemisahan secara ekstraksi dengan larutan campuran dichloromethan dan salin kemudian diukur menggunakan *dose calibrator* dan (e) adalah metoda pemisahan secara ekstraksi dengan larutan campuran n.hexan dan salin kemudian diukur menggunakan *dose calibrator*. Hasil pengujian radiokimia dari kelima metoda tersebut dibuat suatu grafik untuk dievaluasi

g. Perhitungan kemurnian radiokimia metoda *gamma counter*

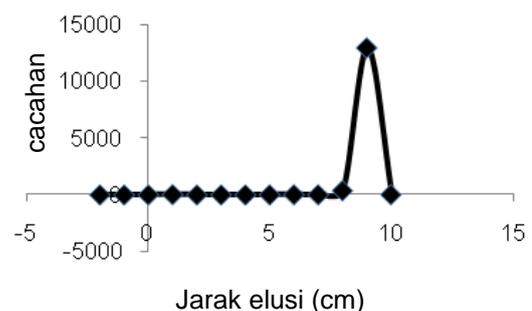
Penentuan kemurnian radiokimia diidentifikasi dari nilai retention faktor (Rf) yang spesifik setiap komponen radiokimia untuk fasa diam dan fasa gerak tertentu. Rf adalah jarak yang ditempuh oleh komponen dibagi dengan jarak yang ditempuh oleh eluent. Sementara itu, persentase kemurnian radiokimia senyawa radiofarmaka ^{99m}Tc -MIBI ditentukan dengan perhitungan berdasarkan rumus berikut.

$$\text{Kemurnian radiokimia} = \frac{\text{Cacahan } ^{99m}\text{Tc-}}{\text{Cacahan } ^{99m}\text{Tc-MIBI} + ^{99m}\text{TcO}_4^-} \times 100\%$$

HASIL DAN PEMBAHASAN

Telah dilakukan pengujian kemurnian radiokimia senyawa radiofarmaka ^{99m}Tc -MIBI dengan menggunakan metoda pemisahan secara ekstraksi yang selanjutnya besar kemurniannya diukur menggunakan *dose calibrator*. Hasil pengukuran dibandingkan dengan metoda pemisahan dengan menggunakan metode KLT yang selanjutnya kemurniannya diukur menggunakan *gamma counter*.

Hasil pengujian radiokimia $^{99m}\text{TcO}_4^-$ menggunakan metoda KLT, sebagai fasa diam adalah kertas whatman 1 dan fasa gerak MEK ditunjukkan pada Gambar 1.



Gambar 1. Radiokromatogram pemisahan $^{99m}\text{TcO}_4^-$ dengan metoda KLT

Gambar 1 menunjukkan bahwa radiokimia $^{99m}\text{TcO}_4^-$ dapat diidentifikasi dengan metoda KLT menggunakan fasa diam kertas whatman-1 dan fasa gerak MEK.

Kromatogram $^{99m}\text{TcO}_4^-$ teridentifikasi pada *retention factor* (Rf) sebesar 0,8 sampai 1 dengan kemurnian radiokimia $^{99m}\text{TcO}_4^-$ diperoleh sebesar 99,74 %^[1-3]. Hal ini menunjukkan bahwa komponen radiokimia $^{99m}\text{TcO}_4^-$ ketika dipisahkan menggunakan metoda KLT dengan fasa diam kertas whatman 1 dan fasa gerak MEK maka akan bergerak ke atas hingga Rf sebesar antara 0,8 sampai dengan 1.

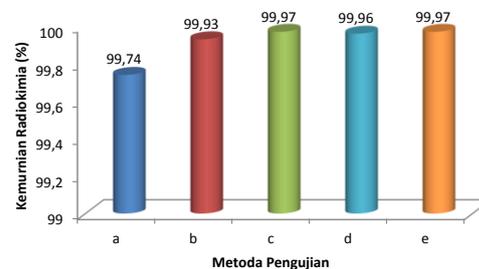
Pada sampel yang sama, dilakukan pengujian radiokimia $^{99m}\text{TcO}_4^-$ menggunakan metoda ekstraksi dan hasil selengkapnya ditunjukkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Penentuan radiokimia $^{99m}\text{TcO}_4^-$ dengan metoda ekstraksi.

| No | Nama Eluent | Hasil pengujian radiokimia (%) | | Fasa air berada pada lapisan |
|----|-----------------------------|--------------------------------|--------------|------------------------------|
| | | Fasa Air | Fasa Organik | |
| 1 | Chloroform:Salin = 1:1 | 99,93 | 0,07 | atas |
| 2 | CCl_4 :Salin = 1:1 | 99,97 | 0,03 | atas |
| 3 | Dichloromethane: Salin=1:1 | 99,96 | 0,04 | atas |
| 4 | n.Hexan:Salin = 1:1 | 99,97 | 0,03 | bawah |

Tabel 1 menunjukkan bahwa dengan metoda ekstraksi menggunakan campuran eluent fasa air dan organik dengan perbandingan 1:1, maka $^{99m}\text{TcO}_4^-$ akan bergerak ke fasa air. Pengujian kemurnian menggunakan alat *dose calibrator* menunjukkan bahwa larutan yang mengandung radiokimia $^{99m}\text{TcO}_4^- > 99,9\%$ bergerak ke fasa air (dalam hal ini fasa air adalah salin). Data Tabel 1 juga menunjukkan bahwa setelah proses ekstraksi menggunakan eluent campuran chloroform dan salin, CCl_4 dan salin, serta dichloromethane dan salin ternyata fasa air terpisah pada lapisan atas dan fasa organik pada lapisan bawah. Namun, pada campuran n. hexan:salin terjadi sebaliknya yaitu fasa air terpisah pada lapisan bawah dan fasa organik pada lapisan atas. Hal ini terjadi karena berat jenis (BJ) larutan salin $>$ BJ n. Hexan, namun BJ larutan salin $<$ BJ chloroform, CCl_4 , ataupun dichloromethan.

Data perbandingan hasil pengujian radiokimia $^{99m}\text{TcO}_4^-$ metoda ekstraksi dan metoda KLT selengkapnya ditunjukkan pada Gambar 2

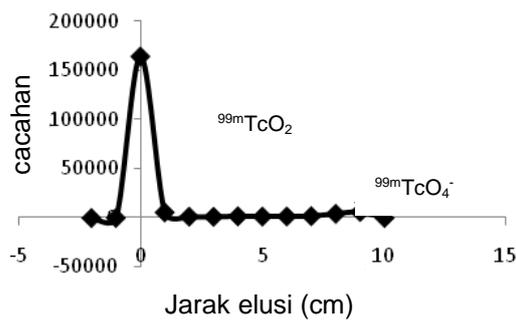


Gambar 2. Perbandingan hasil pengujian kemurnian radiokimia berbagai metoda.

Gambar 2 menunjukkan bahwa hasil pengujian kemurnian radiokimia $^{99m}\text{TcO}_4^-$ menggunakan berbagai metoda (a-e). (a) adalah metode pemisahan dengan metode KLT, (b) (c) (d) dan (e) adalah metode ekstraksi dengan berbagai pelarut seperti yang telah diuraikan pada metodologi.

Kemurnian radiokimia $^{99m}\text{TcO}_4^-$ dengan metode ekstraksi diperoleh hasil yang hampir sama dengan pengujian menggunakan metoda baku KLT dengan fasa diam kertas whatman 1 dan fasa gerak MEK. Fenomena ini menunjukkan bahwa metoda ekstraksi dapat digunakan untuk menentukan kemurnian maupun pengotor radiokimia $^{99m}\text{TcO}_4^-$ dengan hasil akurat^[17].

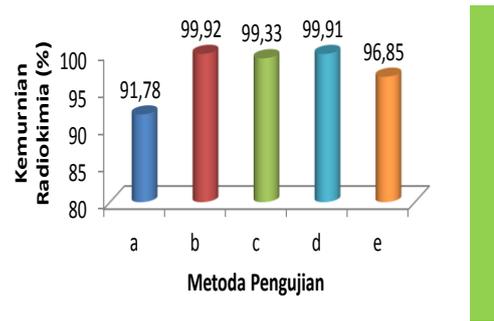
Selain spesi radiokimia $^{99m}\text{TcO}_4^-$ juga perlu dilakukan pengujian spesi radiokimia $^{99m}\text{TcO}_2$ karena kedua spesi radiokimia tersebut merupakan pengotor radiokimia dari kit radiofarmaka ^{99m}Tc -MIBI. Sebagai kontrol, $^{99m}\text{TcO}_2$ dibuat simulasi dari $^{99m}\text{TcO}_4^-$ *bulk* yang direduksi dengan Sn^{2+} berlebih sehingga $^{99m}\text{TcO}_4^-$ berubah menjadi $^{99m}\text{TcO}_2$. Kemurnian radiokimia $^{99m}\text{TcO}_2$ yang terbentuk diuji menggunakan metoda baku KLT dengan fasa diam kertas whatman 1 dan fasa gerak MEK dan hasilnya ditunjukkan pada Gambar 3.



Gambar 3. Radiokromatogram TcO_2 dengan metoda KLT.

Gambar 3 menunjukkan bahwa radiokimia $^{99m}\text{TcO}_2$ dapat diidentifikasi dengan metoda KLT menggunakan fasa diam kertas whatman-1 dan fasa gerak MEK. Kromatogram $^{99m}\text{TcO}_2$ teridentifikasi pada $R_f=0$ dengan persentase radiokimia 91,78 %. Hal ini menunjukkan bahwa spesi radiokimia $^{99m}\text{TcO}_2$ saat dielusi oleh fasa gerak, ternyata spesi radiokimia tersebut tidak dapat bergerak dan tetap diam di tempat penotolan awal cuplikan sehingga $R_f=0$. Hal ini terjadi karena spesi radiokimia $^{99m}\text{TcO}_2$ berbentuk koloid, selain itu juga teridentifikasi juga $^{99m}\text{TcO}_4^-$ sebesar 8,22 % pada $R_f = 0,8 - 1$. Hal ini menunjukkan proses reduksi $^{99m}\text{TcO}_4^-$ menjadi $^{99m}\text{TcO}_2$ belum terjadi secara sempurna sehingga baru sebagian yang berubah menjadi $^{99m}\text{TcO}_2$. Hal ini terjadi karena jumlah SnCl_2 sebagai reduktor masih kurang. Selain itu, hasil pengujian ini juga membuktikan bahwa antara spesi radiokimia $^{99m}\text{TcO}_4^-$ dan $^{99m}\text{TcO}_2$ dapat dipisahkan menggunakan metoda KLT.

Sampel yang sama digunakan untuk pengujian radiokimia $^{99m}\text{TcO}_2$ dengan metoda pemisahan secara ekstraksi. Proses ekstraksi dilakukan dengan menggunakan larutan pengestrak campuran eluent fasa air dan fasa organik dengan perbandingan 1:1, maka $^{99m}\text{TcO}_2$ akan bergerak ke fasa air. Hasil pengujian kemurnian radiokimia yang diukur menggunakan alat *dose calibrator* ditunjukkan pada Gambar 4.



Gambar 4. Perbandingan hasil pengujian radiokimia $^{99m}\text{TcO}_2$ dengan berbagai metoda

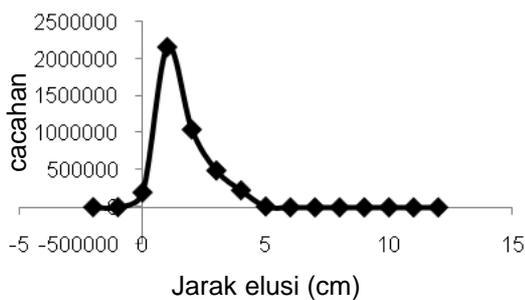
Gambar 4 menunjukkan bahwa hasil pengujian radiokimia $^{99m}\text{TcO}_2$ menggunakan metoda ekstraksi dengan variasi berbagai eluent (b-e) diperoleh kemurnian hampir sama sekitar 99 %. Namun jika dibandingkan dengan metoda KLT (a) hasilnya jauh berbeda yaitu sekitar 91,78 %. Hal ini terjadi karena dengan metoda KLT menggunakan fasa diam kertas whatman 1 dan fasa gerak MEK dapat memisahkan senyawa radiokimia $^{99m}\text{TcO}_2$ dan $^{99m}\text{TcO}_4^-$. Kromatogram $^{99m}\text{TcO}_2$ berada pada $R_f = 0$, sedangkan $^{99m}\text{TcO}_4^-$ berada pada nilai R_f antara 0,8 sampai dengan 1. Sementara itu, dengan metoda ekstraksi tidak dapat memisahkan antara $^{99m}\text{TcO}_2$ dan $^{99m}\text{TcO}_4^-$. Hal ini terjadi karena keduanya merupakan zat hidrofilik sehingga ketika diekstraksi keduanya akan bergerak ke fasa air. Oleh karena itu, meskipun sampel mengandung $^{99m}\text{TcO}_2$ dan $^{99m}\text{TcO}_4^-$, keduanya tidak dapat dipisahkan sehingga tidak dapat ditentukan jumlah prosentase masing-masing.

Radiofarmaka ^{99m}Tc -MIBI merupakan senyawa lipofilik, sedangkan pengotor $^{99m}\text{TcO}_2$ dan $^{99m}\text{TcO}_4^-$. Keduanya merupakan senyawa hidrofilik, sehingga secara teori antara senyawa ^{99m}Tc -MIBI sebagai produk akan dapat dipisahkan dari pengotornya berupa $^{99m}\text{TcO}_2$ dan $^{99m}\text{TcO}_4^-$ dengan metoda ekstraksi. Pengujian kemurnian radiokimia radiofarmaka ^{99m}Tc -MIBI yang dipisahkan dengan metoda ekstraksi menggunakan variasi pelarut ditunjukkan pada Tabel 2.

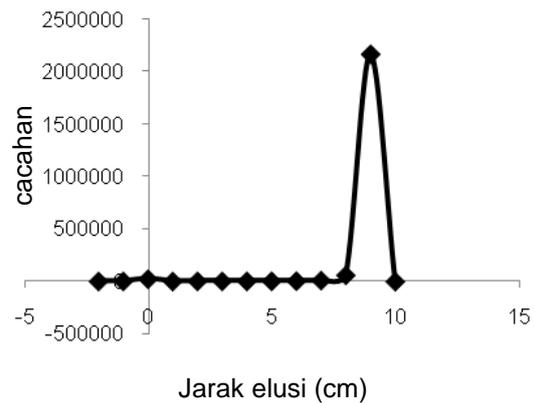
Tabel 2. Penentuan kemurnian radiokimia ^{99m}Tc-MIBI dengan metoda ekstraksi

| No | Nama larutan pengeksrak | Hasil pengujian radiokimia (%) | | Fasa air berada pada lapisan |
|----|-------------------------------|--------------------------------|--------------|------------------------------|
| | | Fasa air | Fasa organik | |
| 1 | Chloroform:Salin = 1:1 | 1,72 | 98,28 | atas |
| 2 | CCl ₄ :Salin = 1:1 | 1,78 | 98,22 | atas |
| 3 | Dichloromethane :Salin=1:1 | 1,85 | 98,15 | atas |
| 4 | n.Hexan:Salin = 1:1 | 3,48 | 96,52 | bawah |

Tabel 2 menunjukkan bahwa dengan metoda ekstraksi menggunakan campuran eluent fasa organik dan air dengan perbandingan 1:1 ternyata radioaktivitas bergerak ke fasa organik sebesar ± 98 %, yaitu senyawa ^{99m}Tc-MIBI. Hal ini disebabkan karena senyawa ^{99m}Tc-MIBI bersifat lipofilik. Fenomena ini perlu diuji kebenarannya melalui konfirmasi hasil pengujian radiokimia menggunakan metoda baku KLT dengan fasa diam alumina *cellulosa* dan fasa gerak etanol. Hasil pengujian radiokimia ^{99m}TcO₄⁻ dan ^{99m}Tc-MIBI menggunakan metoda KLT ditunjukkan pada Gambar 5 dan 6.

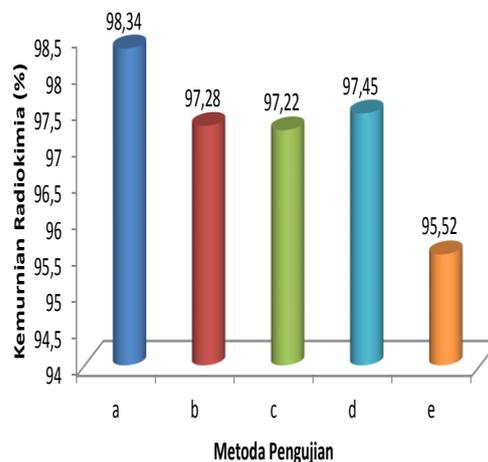


Gambar 5. Kromatogram ^{99m}TcO₄⁻ metoda KLT.



Gambar 6. Kromatogram ^{99m}Tc-MIBI metoda KLT.

Gambar 5 dan 6 menunjukkan bahwa pengujian radiokimia dengan metoda KLT dengan fasa diam adalah *alumina cellulose*, sedangkan sebagai fasa gerak adalah etanol diperoleh hasil bahwa ^{99m}TcO₄⁻ teridentifikasi pada Rf antara 0,0 sampai dengan 0,4 , sedangkan ^{99m}Tc-MIBI teridentifikasi pada Rf antara 0,8 sampai 1. Hasil perbandingan pengujian radiokimia ^{99m}Tc-MIBI menggunakan metoda KLT dengan metoda ekstraksi ditunjukkan pada Gambar 7.



Gambar 7. Perbandingan hasil pengujian radiokimia ^{99m}Tc-MIBI dengan berbagai metoda

Gambar 7 menunjukkan hasil pengujian kemurnian radiokimia ^{99m}Tc-MIBI dengan menggunakan metoda pemisahan secara ekstraksi variasi berbagai eluent yang selanjutnya diukur menggunakan *dose*

calibrator. Hasil yang diperoleh dengan metode ekstraksi menggunakan larutan campuran salin dan n. Hexan (metoda e) diperoleh hasil kemurnian sebesar 95,52 %. Sementara itu, bila menggunakan campuran larutan pengekstraksi salin dan chloroform, salin dan dichloromethan, ataupun salin dan tetra chloro carbon (metoda b,c,d) hasil ketiganya hampir sama, yaitu masing-masing sebesar 97,28; 97,22 ; dan 97,15 %. Jika dibandingkan dengan metoda KLT hasilnya 98,34 %. Hal ini menunjukkan bahwa pengujian kemurnian radiokimia senyawa radiofarmaka ^{99m}Tc -MIBI dapat dilakukan menggunakan metoda ekstraksi dengan selisih hasil radiokimia lebih kecil dari 1 % bila dibandingkan dengan metoda KLT menggunakan fasa diam *alumina cellulose* dan fasa gerak etanol. Namun, keunggulan dari metoda ekstraksi adalah waktu pengerjaan relatif lebih singkat yaitu sekitar 20 menit, sedangkan metoda KLT dibutuhkan waktu sekitar 180 menit. Selain itu, keunggulan metoda ekstraksi adalah menggunakan alat *dose calibrator* sedangkan metoda KLT menggunakan alat ukur *gamma counter*. Dari hasil ini dapat dinyatakan bahwa pengujian radiokimia menggunakan metoda ekstraksi dapat diterapkan di rumah sakit karena umumnya rumah sakit hanya memiliki alat ukur *dose calibrator*. Kelemahan metoda ekstraksi adalah hanya dapat memisahkan antara produk yang berupa ^{99m}Tc -MIBI dan pengotornya berupa TcO_2 dan TcO_4^- , namun tidak dapat memisahkan antara pengotor TcO_2 dan TcO_4^- . Hal ini tidak menjadi masalah karena yang penting metoda ini dapat memisahkan antara produk dan pengotornya sehingga kemurnian radiokimia ^{99m}Tc -MIBI dapat ditentukan secara akurat.

Validasi pengujian radiokimia senyawa radiofarmaka ^{99m}Tc -MIBI (nomor batch lain) dilakukan menggunakan metoda pemisahan secara ekstraksi. Hal ini dilakukan dengan pengujian 9 (sembilan) kali pengulangan menggunakan larutan

pengekstrak campuran chloroform dan salin dengan besar perbandingan 1 : 1, waktu pengadukan selama 1 menit, waktu inkubasi 5 menit. Hasil ekstraksi menunjukkan TcO_2 dan TcO_4^- terdistribusi pada fasa air (lapisan atas) dan Tc -MIBI terdistribusi pada lapisan bawah (fasa organik). Hasil validasi pengujian radiokimia kit MIBI dengan metoda ekstraksi ditunjukkan pada Tabel 3.

Tabel 3. Data validasi pengujian radiokimia kit MIBI metoda ekstraksi

| No | Pengotor radiokimia $^{99m}\text{TcO}_2$ dan $^{99m}\text{TcO}_4^-$ (%) | Kemurnian radiokimia ^{99m}Tc -MIBI (%) |
|---------------------------------|---|--|
| 1 | 3,98 | 96,02 |
| 2 | 2,33 | 97,67 |
| 3 | 3,10 | 96,90 |
| 4 | 2,72 | 97,28 |
| 5 | 2,76 | 97,24 |
| 6 | 2,24 | 97,76 |
| 7 | 2,81 | 97,19 |
| 8 | 2,45 | 97,55 |
| 9 | 3,25 | 96,75 |
| Rerata kemurnian radiokimia (%) | | 97,15 |
| SD | | 0,54 |
| RSD (%) | | 0,56 |

Tabel 3 menunjukkan bahwa data pengujian kemurnian radiokimia ^{99m}Tc -MIBI dengan menggunakan metoda ekstraksi. Nilai Standar Deviasi (SD) dan Relatif Standar Deviasi (RSD) yang diperoleh cukup kecil. Hal ini menunjukkan bahwa presisi pengukuran (keberulangan) hasil pengujian kemurnian radiokimia dengan metoda ekstraksi dan diukur menggunakan *dose calibrator* ini cukup valid. Hasil pengujian tersebut dibandingkan dengan metoda baku yang sudah biasa digunakan pada pengujian radiokimia senyawa radiofarmaka ^{99m}Tc -MIBI, yaitu metoda KLT menggunakan fasa gerak etanol dan fasa diam *alumina cellulose* dan hasilnya ditunjukkan pada Tabel 4.

Tabel 4. Hasil pengujian radiokimia menggunakan metoda ekstraksi dan KLT.

| No | Metoda pemisahan | Radio-kimia (%) | RSD % | Alat ukur | Waktu uji (menit) |
|----|------------------|-----------------|-------|-----------------|-------------------|
| 1 | KLT | 98,34 | 0,67 | Gamma Counter | 180 |
| 2 | Ekstraksi | 97,15 | 0,56 | Dose Calibrator | 20 |

Tabel 4 menunjukkan bahwa hasil pengujian radiokimia kit MIBI menggunakan metoda baku KLT dan metoda ekstraksi hasilnya tidak jauh berbeda. Pengujian kit MIBI menggunakan metode KLT diperoleh kemurnian radiokimia sebesar 98,34 % dan metoda ekstraksi sebesar 97,15 %. Keberterimaan pengukuran yang dilihat dari nilai RSD menunjukkan bahwa dengan menggunakan metoda pemisahan secara KLT diperoleh sebesar 0,67 % sedangkan metoda ekstraksi sebesar 0,56 %. Hal ini menunjukkan bahwa pemisahan dan pengujian menggunakan metoda ekstraksi maupun KLT hasilnya hampir sama dan mempunyai tingkat *repeatabilitas* yang tinggi karena diperoleh nilai RSD yang kecil, yaitu sebesar 0,67 % dan 0,56 %. Semakin kecil nilai RSD menunjukkan nilai keberulangan semakin tinggi. Secara umum jika nilai RSD < 2 % menunjukkan kepresisian pengukuran baik.

Jika dilihat dari waktu pengujian yang diperlukan, dapat diketahui bahwa metoda ekstraksi memerlukan waktu pengujian yang lebih singkat yaitu 20 menit, bila dibandingkan dengan pengujian menggunakan metoda KLT dibutuhkan waktu pengujian selama 180 menit. Hal ini menunjukkan bahwa metoda ekstraksi lebih efisien dan cocok untuk pengujian radiokimia di rumah sakit yang dilakukan sesaat sebelum disuntikkan ke pasien. Bila dilihat dari peralatan yang digunakan yang ditunjukkan pada Tabel 4 diketahui bahwa pengujian radiokimia dengan metoda KLT menggunakan alat *gamma counter* sedangkan metoda ekstraksi menggunakan

alat *dose calibrator*. Pada umumnya di rumah sakit tidak memiliki peralatan *gamma counter* dan hanya memiliki alat *dose calibrator* sehingga pengujian kemurnian radiokimia dengan metoda ekstraksi ini sangat sesuai untuk diterapkan di rumah sakit.

SIMPULAN

Pengujian kemurnian radiokimia senyawa radiofarmaka ^{99m}Tc -MIBI dengan metoda pemisahan secara ekstraksi menggunakan larutan pengekstrak campuran salin dan chloroform diperoleh hasil hampir sama dengan menggunakan metoda pemisahan secara KLT. Kemurnian radiokimia kit ^{99m}Tc -MIBI menggunakan kedua metoda tersebut hampir sama yaitu sebesar 98,34 % dengan presisi atau RSD sebesar 0,65 % dengan menggunakan metoda baku KLT dan 97,15 % dengan RSD sebesar 0,56 % dengan menggunakan metode ekstraksi. Kemurnian radiokimia menggunakan metoda ekstraksi diperoleh hasil lebih kecil dari 1 %, namun keunggulan metoda ekstraksi adalah waktu pengujian lebih singkat dibandingkan metoda KLT dan pengukuran kemurniannya menggunakan *dose calibrator*, sedangkan kekurangan metoda ekstraksi adalah tidak dapat memisahkan antara pengotor radiokimia $^{99m}\text{TcO}_2$ dan $^{99m}\text{TcO}_4^-$.

UCAPAN TERIMAKASIH

Terimakasih diucapkan kepada Bapak Dr. Rohadi Awaludin, Kepala Bidang Teknologi Radiofarmaka yang telah memberi arahan sehingga terlaksananya kegiatan penelitian ini dan Ibu V. Yulianti Susilo, M. Farm. yang telah memberi masukan dalam penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] World Health Organization, (2008), *Radiopharmaceuticals, Final text for addition to The International Pharmacopoeia*, Document QAS/08. 262 / Final.
- [2] Hossein Sadeghpour, Mehrosadat Alavi, Majid Shahedi, Seyed Mohammad Entezarmahdi, Amirhossein Sakhteman (2015), *Evaluation of radiochemical purities of some radiopharmaceuticals in Shiraz Namazi Teaching hospital*, Trends in Pharmaceutical Sciences, 1(1), 14-19
- [3] Zimmerman B, Herbst C, Norenberg J, Woods M., (2006), *International guidance on the establishment of quality assurance programmes for radioactivity measurement in nuclear medicine*. Applied radiation and isotopes. 64(10):1142-6. doi: 10.1016/j.apradiso.2006.02.012. Pubmed PMID: 16934984.
- [4] Berna Okudan, MD, Thomas C. Smitherman, MD, (2004). *The Value and Throughput of Rest Thallium-201/Stress Technetium -99m Sestamibi Dual-Isotope Myocardial SPECT*, Journal Anadolu Kardiyol Derg vol 4: 161-168
- [5] G. Razei, M. Reza Masjedi, F. Fotouhi, I. Neshandar Asli, B. Shafiei, H. Javadi, M. Assadi (2012), *The role of ^{99m}Tc -MIBI scintigraphy in the management of patients with pulmonary tuberculosis*, European Review for Medical and Pharmacological Sciences, vol. 16: 622-629
- [6] Nadia Abdulla Batawil (2015), *MIBI SPECT Scan and Ultrasonography in Preoperative Imaging of Primary Hyperparathyroidism*, Volume 4 • Issue 3 • 1000188
- [7] ID Mulyanto, AHS Kartamihardja, JS Masjhur (2012), *Retention Index (RI) Of Tc-99m MIBI Thyroid Scintigraphy, Ultrasonography (USG), and Fine-Needle Aspiration Cytology (FNAC) In The Assesmentof Thyroid Nodule*, Oral Presentation on 10th Asia and Oceania Thyroid Association Congress Bali, Indonesia, 21-24 October 2012
- [8] Savaş Karyağar, MD, Sevda S. Karyağar, MD, Nalan Ulufi, MD, Tevfik Özpaçacı, MD, Enis Yüney, MD, Surgical (2010), *Treatment of the Tc-99m Sesta mibi Negative Solitary Parathyroid Adenoma with Radioguided Occult Lesion Localization (ROLL) Technique*, Turk 32 J Nucl Med vol 19(1)
- [9] P Rajendra Prasad¹, Shrinivas B. Somalwar*, Neelaveni (2015), *Primary Hyperparathyroidism due to Ectopic Mediastinal Parathyroid Adenoma*, Sch J Med Case Rep vol 3(5):423-425.
- [10] Sait Siregar, Betul Vatankulu, Ezgi Erdogan, Sanem Mut, Serkan Teksoz, Tulin Ozturk, Kerin Sonmezeglu, Bedii Kanmaz, (2015), *Comparison of F-18 FDG PET/CT and Tc-99m MIBI in The Preoperative Evaluation of Cold Thyroid Nodules In The Same Patient Group*, J.Endocrinevol 50:138-145.
- [11] Del Vecchio S, Zanetti A., Fonti R., Ionmelli F., Salvatore M. (2004), *Tc-99m MIBI in the evaluation of Breast Cancer Biology*, Journal Breast Cancer(ISSN: 9783-540367802), Vol.1, 71-81.
- [12] Rajchadara S, MD. (2012), *Breast Specific Gamma Imaging (BSGI)/ Molecular Breast Imaging (MBI)*, The Bangkok Medical Journal Vol. 3; 97-100.

- [13] Faria, D. P., Buchpiguel, C. A., & Marques, F. L. N. (2015), *Alternative chromatographic system for the quality control of lipophilic technetium-99m radiopharmaceuticals such as [99mTc(MIBI)6]+*. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 48(10),902–907.
- [14] Andrade, W. G., & Santos, L. A. P., (2013), *Evaluation of Different Detection Systems To Determine the Radiochemical Purity of the Technetium Eluate and the Radiopharmaceutical*. Article, R.). Breast Specific Gamma Imaging (BSGI)/ Molecular Breast Imaging (MBI), 97–100.
- [15] Poliane Angelo De L. Santos, Wellington G. Andreade, Luiz Antonio P. Santos, and Fabiana Farias De Lima (2013), *Evaluation of Different Detection System to Determine The Radiochemical purity of the Technetium Eluate and the Radiopharmaceutical Sestamibi*, International Nuclear Atlantic Conference – INAC Recife, PE, Brazil, 2013.
- [16] S. B. Khamis, M. AB-Wahid, (1998), *Development of MIBI Kit For Heart Imaging*, IAEA TECDOC 1029, Vienna.