

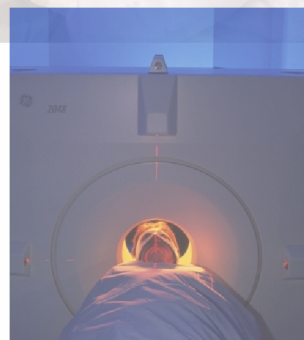
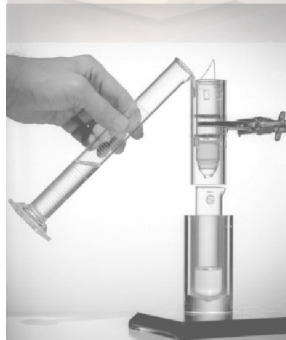


PROSIDING

PERTEMUAN ILMIAH RADIOISOTOP, RADIOFARMAKA, SIKLOTRON DAN KEDOKTERAN NUKLIR

Mochtar Riady Comprehensive Cancer Centre
Siloam Hospitals Semanggi - Jakarta
8 - 9 November 2013

*"Advanced Development of Radiopharmaceuticals,
Molecular Imaging and Targeted Radionuclide Therapy"*



**BADAN TENAGA NUKLIR NASIONAL
PUSAT RADIOISOTOP DAN RADIOFARMAKA**

GEDUNG 11, KAWASAN PUSPIPTEK, TANGERANG SELATAN, BANTEN
TELP/FAX : (021) 756 3141
email : prr@batan.go.id

KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas limpahan rahmat, karunia dan hidayahNya sehingga prosiding Pertemuan Ilmiah Tahunan Radioisotop, Radiofarmaka, Siklotron dan Kedokteran Nuklir 2013 ini dapat disusun dan diterbitkan sesuai dengan tenggat waktu yang telah ditentukan oleh panitia. Seluruh makalah yang ada dalam prosiding ini merupakan kumpulan makalah yang telah lolos proses seleksi yang dilakukan tim reviewer dan telah disampaikan dalam kegiatan Pertemuan Ilmiah Tahunan 2013 yang diselenggarakan pada tanggal 8 – 9 Nopember 2013 di Mochtar Riady Comprehensive Cancer Centre (MRCCC) Siloam Hospitals Semanggi, Jakarta.

Prosiding ini dimaksudkan untuk menyebarluaskan informasi berupa kajian dan hasil-hasil penelitian dan pengembangan di bidang radioisotop, radiofarmaka dan siklotron serta aplikasinya dalam bidang kesehatan maupun kedokteran nuklir di Indonesia. Sesuai dengan tema Pertemuan Ilmiah Tahunan 2013 “Advanced Development of Radiopharmaceuticals, Molecular Imaging and Targeted Therapy”, diharapkan prosiding ini dapat menjadi media bagi para peneliti, pemikir, pemerhati kesehatan untuk saling bertukar ide dalam perkembangan bidang kesehatan untuk mencapai kemandirian bangsa.

Prosiding ini tentu saja tidak luput dari kekurangan, namun dengan mengesampingkan kekurangan tersebut, terbitnya prosiding ini diharapkan dapat membantu para peneliti, pemikir dan pemerhati kesehatan dalam mencari referensi dan menambah motivasi untuk melaksanakan penelitian dan pengembangan di bidang radioisotop, radiofarmaka, siklotron dan kedokteran nuklir.

Jakarta, Desember 2013
Tim editor

PENASEHAT

Prof. DR. Dr Johan S Masjhur, SpPD-KEMD, SpKN	(PKNI/PKBNI)
Dr. A Hussein S Kartamihardha, SpKN, MHKes	(PKNI/PKBNI)
DR. Abdul Mutalib	(Universitas Padjajaran)

PENGARAH

Dra. Siti Darwati MSc	(PRR-BATAN)
Dr. Trias Nugrahadi, SpKN	(PKNI/PKBNI)

TIM EDITOR

Dr. Basuki Hidayat, SpKN	(RSHS-Bandung)
DR. Rohadi Awaluddin	(PRR-BATAN)
DR. Martalena Ramli	(PRR-BATAN)
Drs. Hari Suryanto, M.Sc	(PRR-BATAN)
Dr Resnaldy, SpKN	(PKNI/PKBNI)

Prosiding

Fath Priyadi, V. Yulianti Susilo, Wira Y. Rahman

LAPORAN KETUA PANITIA

Assalamualaikum warahmatullahi wabarakatuh.

Puji syukur kita panjatkan kehadirat Allah SWT, Tuhan Yang Maha Kuasa karena atas ijin-Nya Pertemuan Ilmiah Tahunan Radioisotop, Radiofarmaka, Siklotron dan Kedokteran Nuklir Tahun 2013 ini dapat terwujud. Penyelenggaraan Pertemuan Ilmiah Tahunan ini merupakan kolaborasi antara Pusat Radioisotop dan Radiofarmaka - BATAN dan PKNI/PKBNI dengan mengangkat tema : "Advanced Development of Radiopharmaceuticals, Molecular Imaging and Targeted Radionuclide Therapy".

Kegiatan ini bertujuan untuk mendapatkan informasi perkembangan terbaru mengenai radiofarmaka, molecular imaging, dan targeted radionuclide therapy, meningkatkan intensitas interaksi antara pelaku kegiatan litbang di bidang radioisotop, radiofarmaka, dan siklotron dengan para klinisi Kedokteran Nuklir serta mitra industri, sehingga terbentuk kegiatan yang saling bersinergi dari tahap litbang sampai pada tahap pemanfaatannya secara luas khususnya dalam bidang kedokteran nuklir.

Sebagaimana kita ketahui bersama bahwa Kedokteran nuklir saat ini merupakan salah satu pelayanan kesehatan yang berperan penting dibidang kesehatan dan kedokteran di Indonesia yang dibuktikan dengan adanya peningkatan penggunaan modalitas diagnosis dan terapi di pusat pelayanan kedokteran nuklir beberapa rumah sakit di Indonesia baik rumah sakit pemerintah maupun swasta.

Pertemuan ilmiah tahunan 2013 ini dihadiri kurang lebih 200 orang dengan acara yang mencakup plenary session berupa presentasi dari keynote speaker yang berasal dari dalam maupun luar negeri, workshop dan presentasi secara oral dari peserta penyaji serta diskusi yang diikuti oleh lembaga litbang, mitra pengguna/rumah sakit maupun mitra industri, akademisi serta pengambil kebijakan.

Besar harapan kami kegiatan Pertemuan Ilmiah Tahunan ini dapat berlanjut untuk masa yang akan datang. Akhir kata, kami mohon maaf apabila ada kekurangan dalam penyelenggaraan kegiatan ini.

Wassalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh.

Ketua Panitia Pelaksana
Didik Setiaji

KATA SAMBUTAN
KEPALA PUSAT RADIOISOTOP DAN RADIOFARMAKA

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Alhamdulillah, segala puji dan syukur kita panjatkan kepada Allah SWT atas nikmat dan karunia-Nya sehingga acara Pertemuan Ilmiah Tahunan Radioisotop, Radiofarmaka, Siklotron dan Kedokteran Nuklir Tahun 2013 dapat dilaksanakan dengan baik sampai dengan terbitnya prosiding. Kami mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Tim Editor dan semua pihak yang terlibat dalam penyelesaian prosiding ini.

Kami berharap prosiding ini dapat digunakan sebagai dokumentasi karya ilmiah para peneliti dan praktisi dalam bidang kesehatan khususnya kedokteran nuklir yang telah dipresentasikan pada Pertemuan Ilmiah Tahunan Radioisotop, Radiofarmaka, siklotron dan Kedokteran Nuklir Tahun 2013 pada tanggal 8 – 9 Nopember 2013 di *Mochtar Riady Comprehensive Cancer Centre Siloam Hospitals Semanggi*, Jakarta. Pertemuan ilmiah ini mengangkat tema **“Advanced Development of Radiopharmaceuticals, Molecular Imaging and Targeted Therapy”** dengan melibatkan para peneliti dari Pusat Radioisotop Dan Radiofarmaka (PRR) dan beberapa Satker dilingkungan BATAN maupun perguruan tinggi, para praktisi kedokteran nuklir serta pembicara tamu dari luar negeri yaitu USA/Korea, Singapura, China dan Australia.

Harapan kami semoga prosiding ini dapat dijadikan referensi bagi berbagai pihak terutama para peneliti, pemikir dan pemerhati kesehatan dalam penelitian dan pengembangan radioisotop, radiofarmaka dan siklotron, serta aplikasinya dalam bidang kedokteran nuklir sehingga dapat meningkatkan kualitas pelayanan kesehatan bagi masyarakat luas.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb.

Kepala Pusat Radioisotop dan Radiofarmaka
Dra. Siti Darwati, M.Sc

DAFTAR ISI

Kata Pengantar	i
Penasehat, Pengarah, Tim Editor	ii
Laporan Ketua Panitia	iii
Kata Sambutan Kepala Pusat Radioisotop dan Radiofarmaka	iv
Daftar Isi	v
Optimising Radiation Safety Practices in Nuclear Medicine Departement : a Study From Australian Hospital	1
<i>Nur Rahmah Hidayati</i>	
Unjuk Kerja Kolom Generator ⁹⁰Sr/⁹⁰Y Berbasis Fasa Diam Alumina	11
<i>Sulaiman, Adang H.G., Karyadi, Sri Aguswarini, A. Mutalib, Gatot S.</i>	
Penggunaan Ra-223 Dalam Targeted Alpha Therapy untuk Kanker Prostat	17
<i>Hilary Reinhart</i>	
Identifikasi Radionuklida Hasil Iradiasi Ytterbium Alam	26
Menggunakan Spektrometer Gamma	
<i>Triani W., Endang S., Umi NS., Triyanto, Sunarhadijoso S.</i>	
Simulasi Dosis Radial Sumber Brakiterapi Iridium-192 Tipe H-01	33
dengan Menggunakan MCNPX 2.6.0	
<i>Anik Purwaningsih</i>	
Penatalaksanaan Kesehatan untuk Pekerja Radiasi	39
yang Menerima Dosis Berlebih	
<i>Suhaedi Muhammad, Rr.Djarwanti, RPS, Rimin Sumantri</i>	
Elektroplating Nikel pada Keping Emas	44
untuk Produksi Radioisotop Cu-64 Menggunakan Cyclotron	
<i>Herlan Setiawan, Cahyana A, Daya Agung, M Subechi, Hotman L, Sriyono, Wira YR</i>	
Produksi Renium-188 Menggunakan Bahan Sasaran Tungsten Alam dan Diperkaya	51
<i>Indra Saptiama, Herlina, Hotman Lubis, Sriyono, Hambali</i>	
Kajian Keselamatan pada Pengawasan Proses Produksi ¹⁸FDG	59
di Rumah Sakit Kanker Dharmais	
<i>Rr.Djarwanti RPS, Rohmansyur, Hadirahman, Uteng, Herta, Nurhuda</i>	
Sintesis dan Uji Stabilitas Senyawa Nukleotida Bertanda [γ-³²P]ATP	64
<i>Wira Y Rahman, Endang Sarmini, Herlina, Triyanto, Hambali, Abdul Mutalib, Santi Nurbaiti</i>	
Optimasi Preparasi Nanopartikel Emas (AuNPs)	70
Terbungkus PAMAM Dendrimer Generasi 4	
<i>Anung Pujiyanto, Herlan Setiawan, Mujinah, Hotman Lubis, Dede K, Adang Hardi G, Rien Ritawidya, Abdul Mutalib</i>	

Validasi Parameter Medan Gaya Program ChemBio3D 11.0	78
untuk Disain Molekuler Senyawa Kompleks Radiofarmaka ^{99m}Tc	
<i>Maiyesni</i>	

VALIDASI PARAMETER MEDAN GAYA PROGRAM ChemBio3D 11.0 UNTUK DISAIN MOLEKULER SENYAWA KOMPLEKS RADIOFARMAKA ^{99m}Tc

Maiyesni

Pusat Radioisotop dan Radiofarmaka, PRR - BATAN
kawasan Puspiptek Serpong- Banten

maiyesni@yahoo.com

ABSTRACT

VALIDATION OF FORCE FIELD PARAMETERS OF ChemBio3D 11.0 PROGRAM FOR MOLECULAR DESIGN OF ^{99m}Tc RADIOPHARMACEUTICAL COMPLEX COMPOUNDS.

Radiopharmaceutical ^{99m}Tc complex compounds are mostly used in the diagnosis of many organs function. By a chemical computation technique, a design of radiopharmaceutical ^{99m}Tc complex compounds can be performed either to study the structure and molecule stability or to predict the formation of a new compound. The chosen computation method for those needs is molecule mechanical method MM2 using ChemBio3D 11.0 program. The presented study was aimed to examine the feasibility of force field of MM2 obtained from ChemBio3D 11.0 program to allow the application of these force field data for molecular design, specifically of ^{99m}Tc labeled radiopharmaceutical compounds. The validation was subjected to the length of bond, binding angle, and torsion angle following minimization of the molecule models using MM2 method. Two technetium complex compounds were used as the models, i.e. $[\text{TcO}_2(\text{PR}_3)_2(\text{py})_2]^+$ and $\text{TcO}_2(\text{PMe}_3)_2(\text{py})_2]^+$, because the type of chemical bonds in ^{99m}Tc radiopharmaceuticals are mostly represented within. The resulting data were then compared to the data obtained from XRD reference data. It was found that the RMS values for $[\text{TcO}_2(\text{PR}_3)_2(\text{py})_2]^+$ were 0.24445, 4.638526 and 0.0943447 respectively for Δ the length of bond, Δ binding angle, and Δ torsion angle. The RMS values for $\text{TcO}_2(\text{PMe}_3)_2(\text{py})_2]^+$ were 1.63E-03, 4.922159 and 0.0943447 respectively for Δ the length of bond, Δ binding angle, and Δ torsion angle. The validation revealed that force field parameters of ChemBio3D program was feasible to be used for molecular design of ^{99m}Tc radiopharmaceutical complex compound.

Keywords : force field, molecular design, radiopharmaceutical, technetium complex compound, molecule mechanical method

ABSTRAK

VALIDASI PARAMETER MEDAN GAYA PADA PROGRAM ChemBio3D 11.0 UNTUK DISAIN

MOLEKULER SENYAWA KOMPLEKS RADIOFARMAKA ^{99m}Tc . Senyawa kompleks radiofarmaka ^{99m}Tc merupakan senyawa yang banyak digunakan untuk diagnosis fungsi berbagai organ tubuh. Dengan teknik kimia komputasi, disain suatu senyawa radiofarmaka ^{99m}Tc dapat diarahkan untuk mempelajari formasi dan kestabilan molekul maupun untuk meramalkan terbentuknya senyawa baru. Metode komputasi yang digunakan untuk keperluan tersebut adalah metode mekanika molekul MM2 memakai program ChemBio3D 11.0. Penelitian ini bertujuan untuk menguji kelayakan parameter medan gaya MM2 pada paket program ChemBio3D 11.0 yang dapat digunakan dalam disain molekuler terutama senyawa kompleks radiofarmaka ^{99m}Tc . Adapun validasi meliputi panjang ikatan, sudut ikatan, dan sudut torsi dengan meminimisasi senyawa model menggunakan metode MM2. Senyawa yang digunakan sebagai model adalah kompleks $[\text{TcO}_2(\text{PR}_3)_2(\text{py})_2]^+$ dan $[\text{TcO}_2(\text{PMe}_3)_2(\text{py})_2]^+$ yang dapat mewakili berbagai ikatan yang terdapat dalam senyawa radiofarmaka ^{99m}Tc . Hasil yang diperoleh dibandingkan dengan data difraksi sinar-X sebagai referensi. Dengan kompleks $[\text{TcO}_2(\text{PR}_3)_2(\text{py})_2]^+$ didapatkan nilai RMS sebesar 0,24445, 4,638526 dan 0,0943447 berturut-turut

untuk Δ panjang ikatan, Δ sudut ikatan dan Δ sudut torsi. Sedangkan dengan senyawa kompleks $[TcO_2(PMe_3)_2(py)_2]^+$ didapatkan RMS sebesar $1,63E-03$, $4,922159$ dan $0,0943447$ berturut-turut untuk Δ panjang ikatan, Δ sudut ikatan dan Δ sudut torsi. Dari hasil validasi disimpulkan bahwa parameter medan gaya program ChemBio3D layak digunakan untuk disain molekuler senyawa kompleks radiofarmaka ^{99m}Tc .

Kata kunci : medan gaya, disain molekuler, radiofarmaka, senyawa kompleks teknesium, metode mekanika molekuler

PENDAHULUAN

Perkembangan kedokteran nuklir dewasa ini menunjukkan peningkatan yang cukup signifikan dan sangat ditentukan dari hasil pengembangan radiofarmaka. Radiofarmaka adalah senyawa kimia mengandung atom radioaktif yang digunakan pada manusia untuk tujuan diagnosis atau terapi penyakit¹. Hampir 80% kegiatan kedokteran nuklir adalah dalam bentuk diagnosis berbagai penyakit yang menggunakan radiofarmaka diagnosis yaitu suatu radiofarmaka yang mengandung radionuklida pemancar γ . Radiofarmaka yang paling banyak digunakan adalah radiofarmaka teknesium-99m. Hal ini berkaitan dengan sifat fisiko-kimia dan karakteristik inti ^{99m}Tc yang mendekati ideal untuk keperluan tersebut^{1,2}.

Radiofarmaka ^{99m}Tc telah digunakan dalam diagnosis berbagai fungsi organ, misalnya ^{99m}Tc -MDP untuk diagnosis tulang², ^{99m}Tc -MAG3 untuk diagnosis ginjal^{2,3}, ^{99m}Tc -HMPAO untuk diagnosis otak^{2,3}, ^{99m}Tc -MIBI untuk diagnosis fungsi jantung⁴, ^{99m}Tc -Anti-CEA untuk diagnosis kanker usus², ^{99m}Tc -DTPA untuk diagnosis fungsi ginjal^{4,5}, dan sebagainya.

Penelitian terhadap senyawa kompleks teknesium, terutama berkaitan dengan disain senyawa baru kompleks teknesium-99m sangat dibatasi oleh kenyataan bahwa semua isotop teknesium bersifat radioaktif dan keberadaannya secara kimia dalam jumlah sangat kecil, dalam orde $10^{-4} \sim 10^{-5}M$, sehingga pengukuran dan deteksi

maupun penentuan struktur dengan cara-cara kimia sulit dilakukan. Karena itu perancangan radiofarmaka teknesium-99m baru dari sudut struktur membutuhkan kimia komputasi untuk pemodelannya^{1,4,5,6,7}.

Metode mekanika molekuler merupakan alat utama perhitungan bagi para biokimiawan, karena metode ini memungkinkan untuk melakukan pemodelan molekul yang besar seperti halnya protein dan segmen *Deoxyribonucleic acid* (DNA). Metode mekanika molekuler didasarkan pada basis data (*database*) yang merupakan kumpulan parameter senyawa yang digunakan dan sangat berkaitan dengan kesuksesan perhitungan. Himpunan parameter dan fungsi matematika suatu program komputasi mekanika molekuler disebut medan gaya (*Force-Field*)⁷.

Pada penelitian terdahulu telah dilaporkan metode perhitungan untuk memprediksi struktur geometri dan kestabilan senyawa kompleks teknesium. Perhitungan prediksi geometri molekul dilakukan dengan menggunakan model MAB₄ yaitu metode jumlah faktor sudut ruang untuk memprediksi kestabilan kompleks. Sedangkan validasi model dilakukan dengan membandingkan hasil model dengan hasil eksperimen menggunakan spektroskopi difraksi sinar-X dan metode mekanika molekuler⁸.

Pada keadaan lain Dubrovsky dan Chudinov juga telah mengaplikasikan metode mekanika molekuler untuk

menentukan struktur kompleks europium koordinat 8 : *tris(acetylacetonato) Eu(III) trihydrate, tris(acetyl-acetonato)(1,10-phenanthroline) Eu(III)* dan *tetrakis(benzoylacetonato) Eu(III)*. Optimasi parameter-parameter medan gaya *Mecanica molecular 2 (MM2)* dan perbaikan metode perhitungan telah dihasilkan dengan menggunakan model-model dari kompleks-komplek yang didasarkan pada data eksperimen difraksi sinar-X⁹.

Paket program yang cukup banyak digunakan saat ini untuk kimia komputasi adalah ChemBio3D 11.0 produk dari CambridgeSoft Corporation. Meskipun demikian parameter medan gaya untuk senyawa kompleks teknesium di dalam paket program tersebut sangat terbatas sehingga harus dilengkapi dengan parameter baru. Karena itu sangat penting dilakukan validasi terhadap kelengkapan parameter medan gaya senyawa kompleks teknesium. Senyawa yang dijadikan model dalam validasi ini adalah senyawa kompleks $[\text{TcO}_2(\text{PEt})_2(\text{py})_2]^+$ dan $[\text{TcO}_2(\text{PMe}_3)_2(\text{py})_2]^+$.

Mengingat parameter medan gaya yang terdapat pada ChemBio3D 11.0 sangat berpengaruh dalam menentukan keakuratan perhitungan maka sebelum dilakukan perhitungan terhadap senyawa kompleks radiofarmaka teknesium baru, perlu dilakukan validasi dengan senyawa kompleks radiofarmaka teknesium yang telah diketahui data kristalnya melalui difraksi sinar-X untuk mengetahui fungsi parameternya. Pada penelitian ini fungsi parameter divalidasi menggunakan senyawa kompleks radiofarmaka teknesium $[\text{TcO}_2(\text{PEt})_2(\text{py})_2]^+$ dan $[\text{TcO}_2(\text{PMe}_3)_2(\text{py})_2]^+$. Parameter yang divalidasi adalah panjang ikatan, sudut ikatan dan sudut torsi.

Keakuratan/kelayakan parameter medan gaya senyawa kompleks radiofarmaka teknesium yang terdapat dalam paket program ChemBio3D 11.0 dapat dilakukan dengan memvalidasi parameter medan

gaya tersebut dengan menggunakan senyawa kompleks $[\text{TcO}_2(\text{PEt})_2(\text{py})_2]^+$ dan $[\text{TcO}_2(\text{PMe}_3)_2(\text{py})_2]^+$ yang telah diketahui data kristalnya melalui difraksi sinar-X.

Penelitian ini bertujuan untuk menguji fungsi kelayakan parameter medan gaya MM2 senyawa kompleks radiofarmaka teknesium pada paket program ChemBio3D 11.0 untuk digunakan dalam disain molekuler senyawa kompleks radiofarmaka teknesium.

ALAT DAN METODE

Alat

Perangkat keras terdiri dari seperangkat *Note Book Toshiba type Satelit L-20* dengan Spesifikasi sebagai berikut: Prosesor Intel Pentium M 1.80 GHz, Memori RAM DDR 512 MB, Video RAM 128 MG, Harddisk Toshiba 80 GB

Perangkat lunak yang digunakan sebagai berikut:

Sistem Operasi Ms XP versi 2002 (penulisan data), MS Office Excel 2003 (pengolahan data), paket program ChemBio3D (perhitungan dan pengolahan data), data difraksi sinar-X $[\text{TcO}_2(\text{PEt})_2(\text{py})_2]^+$ dan $[\text{TcO}_2(\text{PMe}_3)_2(\text{py})_2]^+$, dikutip langsung dari pustaka⁴ dan digunakan sebagai data standar.

Metode

Pemodelan senyawa kompleks radiofarmaka $[\text{TcO}_2(\text{PEt})_2(\text{py})_2]^+$ dan $[\text{TcO}_2(\text{PMe}_3)_2(\text{py})_2]^+$

Dipilih senyawa kompleks radiofarmaka yang telah mempunyai data kristal tentang panjang ikatan, sudut ikatan dan sudut torsi hasil difraksi sinar-x sebagai model. Pada penelitian ini senyawa yang dipilih sebagai model adalah $[\text{TcO}_2(\text{PEt})_2(\text{py})_2]^+$ dan $[\text{TcO}_2(\text{PMe}_3)_2(\text{py})_2]^+$. Kemudian kedua senyawa tersebut dimodelkan (digambar) dengan menggunakan parameter medan gaya paket program ChemBio3D 11.

Senyawa kompleks digambar dan dibuat semirip mungkin dengan struktur kristal hasil difraksi sinar-X. Hal ini dilakukan agar yang tergambar dapat mendekati keadaan struktur sebenarnya, sehingga sistem yang diinginkan dapat tergambar lebih dekat. Untuk masing-masing senyawa model dimasukkan data kristalnya. Adapun data kristal yang dimasukkan untuk penggambaran adalah panjang ikatan, sudut ikatan dan sudut torsi.

Validasi

Setelah dimodelkan, lalu dilakukan perhitungan minimisasi energi dengan menggunakan metode mekanika molekul MM2 pada paket program ChemBio3D yang telah dilengkapi dengan parameter medan gaya senyawa kompleks teknesium.

Setelah dilakukan minimisasi energi dengan metode mekanika molekul MM2, dicatat panjang ikatan, sudut ikatan dan sudut torsi hasil minimisasi dalam tabel. Data-data yang diperoleh dibandingkan dengan data kristal difraksi sinar-X. Selanjutnya dilakukan *overlay* (kemiripan struktur 3D) antara struktur 3D data kristal dengan struktur 3D hasil minimisasi metode mekanika molekul MM2. Kemiripan struktur senyawa data kristal dan hasil minimisasi juga ditentukan dengan menghitung tingkat simpangan parameter struktur (panjang ikatan, sudut ikatan dan sudut torsi) dalam besaran *Root Mean Square* (RMS).

$$RMS = \sqrt{[\sum (Y - X)^2_i / N]}$$

X = data standar (data kristalografi)

Y = data eksperimen MM2 hasil parameterisasi

i = data ke-i

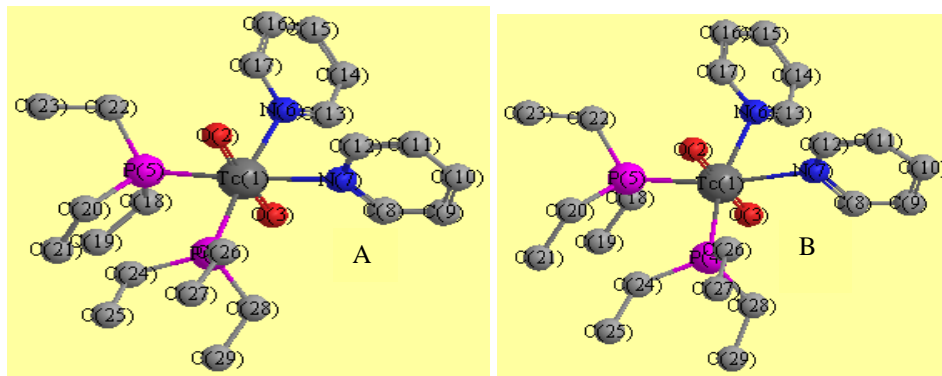
N = jumlah data

Senyawa kompleks yang dijadikan model dalam penelitian ini mempunyai jumlah atom yang relatif banyak, yaitu 29 atom

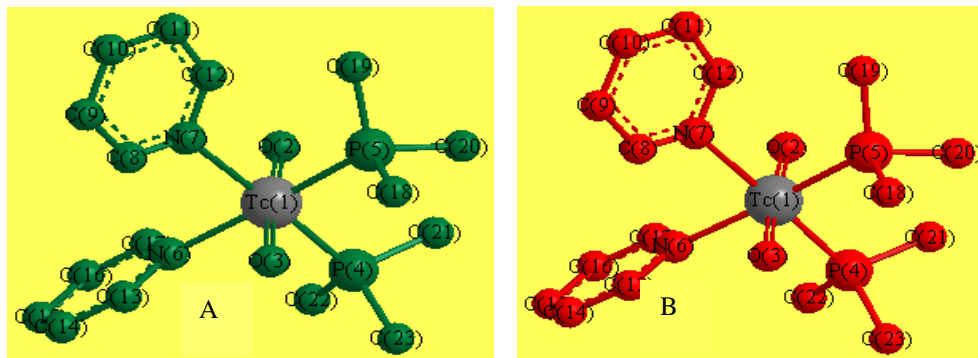
untuk senyawa $[TcO_2(PEt)_2(py)_2]^+$ dan 23 atom untuk senyawa $[TcO_2(PMe_3)_2(py)_2]^+$. Alasan pemilihan senyawa tersebut adalah karena berbagai ikatan antar atom dalam kedua senyawa tersebut dapat mewakili hampir semua jenis ikatan yang biasa terjadi dalam senyawa radiofarmaka bertanda teknesium ^{99m}Tc dan telah mempunyai data kristal difraksi sinar-X sebagai standar⁴. Di sisi lain jumlah atom yang banyak akan menghasilkan variasi panjang ikatan, sudut ikatan dan sudut torsi yang banyak pula. Agar data analisis dapat ditampilkan dalam bentuk tabel yang sederhana (tidak terlalu panjang) maka perlu dilakukan pengelompokan data berdasarkan jenisnya. Jenis ikatan, sudut ikatan dan sudut torsi yang sama, diklasifikasikan sebagai satu kelompok data. Misalnya, ikatan Tc-O(1), Tc-O(2) dikelompokkan menjadi jenis ikatan Tc-O. Ikatan P(4)-C(28), P(4)-C(24), P(4)-C(26) dikelompokkan menjadi jenis ikatan P-C, sudut ikatan C(29)-C(28)-P(4), C(27)-C(26)-P(4), C(25)-C(24)-P(4), C(23)-C(22)-P(5), C(21)-C(20)-P(5), dan C(19)-C(18)-P(5) dikelompokkan menjadi jenis sudut ikatan C-C-P, dan seterusnya. Nilai yang ditampilkan adalah nilai rata-ratanya. Secara teoritis nilai rata-rata yang diperoleh tidak terlalu berbeda dengan nilai aktual individual karena kedua model yang digunakan mempunyai struktur yang simetris.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil pemodelan senyawa kompleks radiofarmaka $[TcO_2(PEt)_2(py)_2]^+$ berdasarkan data difraksi sinar-X (A) dan minimisasinya dengan metode MM2 (B) ditunjukkan pada Gambar 1, sedangkan untuk senyawa kompleks radiofarmaka $[TcO_2(PMe_3)_2(py)_2]^+$ ditunjukkan pada gambar 2.



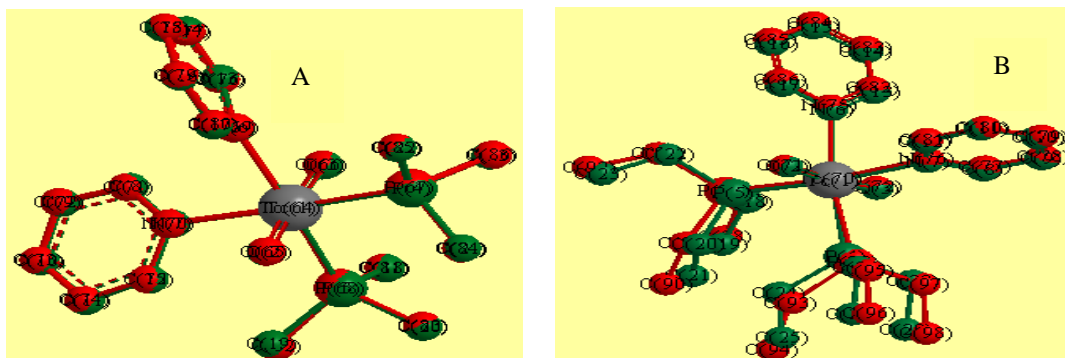
Gambar 1: Struktur 3D berdasarkan data difraksi sinar-X senyawa $[TcO_2(PEt)_2(py)_2]^+$ (A)⁴ dan hasil minimisasinya dengan metode MM2 (B).



Gambar 2: Struktur 3D berdasarkan data difraksi sinar-X senyawa $[TcO_2(PMe_3)_2(py)_2]^+$ (A)⁴ dan hasil minimisasinya dengan metode MM2 (B).

Dari Gambar 1 dan 2 di atas secara fisik terlihat antara struktur 3D data kristal dan dan minimisasinya hampir sama. Namun tidak bisa dilihat sejauh mana kemiripannya. Untuk itu perlu dilakukan validasi dengan *overlay* struktur dan perhitungan RMS.

Keduanya berfungsi untuk melihat seberapa dekat kemiripan struktur molekul yang dibandingkan. Hasil *overlay* struktur $[TcO_2(PMe_3)_2(py)_2]^+$ dan $TcO_2(PEt)_2(py)_2]^+$ ditunjukkan pada Gambar 3



Gambar 3: Hasil *overlay* senyawa $[TcO_2(PMe_3)_2(py)_2]^+$ (A) dan $TcO_2(PEt)_2(py)_2]^+$ (B) dengan metode mekanika molekul MM2 (data difraksi sinar-X berwarna hijau, dan hasil minimisasi MM2 berwarna merah)

Dari Gambar 3 di atas terlihat struktur $[TcO_2(PMe_3)_2(py)_2]^+$ (A) dan

$TcO_2(PEt)_2(py)_2]^+$ (B) berdasarkan data difraksi sinar-X dan minimisasi dengan

MM2, terlihat hampir berhimpit, terutama untuk Gambar 2A. Dengan *overlay* tersebut di atas, dapat diperoleh kemiripan struktur secara visual. Ini menunjukkan bahwa parameter medan gaya yang terdapat pada paket program ChemBio3D ditinjau berdasarkan data diatas dianggap masih valid.

Namun kemiripan secara visual sifatnya tidak pasti karena tidak terukur nilainya, maka perlu adanya suatu ukuran nilai kedua struktur molekul yang dibandingkan tersebut yang dapat diukur, sehingga menghasilkan nilai kemiripan kedua struktur 3D secara

pasti. Untuk itu perlu dilakukan perhitungan RMS untuk menentukan nilai kemiripan struktur 3D kedua senyawa tersebut.

RMS memiliki satuan yang tergantung dari parameter yang dibandingkan, oleh karena itu satuan RMS panjang ikatan adalah Angstrom (\AA), sedangkan RMS sudut ikatan dan sudut torsi adalah derajat ($^\circ$). RMS dihitung untuk masing-masing Δ panjang ikatan, Δ sudut ikatan, dan Δ sudut torsi. Hasil perhitungan RMS Δ panjang ikatan ditunjukkan pada Tabel 1 dan Tabel 2.

Tabel 1. Hasil validasi dan nilai RMS delta (Δ) panjang ikatan senyawa kompleks radiofarmaka $[\text{TcO}_2(\text{PR}_3)_2(\text{py})_2]^+$

No.	Jenis ikatan	Panjang ikatan hasil perhitungan dengan MM2 (\AA)	Panjang ikatan data difraksi sinar-X (\AA) ⁴	Δ	Δ^2
1.	P-C	1.8171	1.7847	0.0324	0.00105
2.	C-C	1.3732	1.37	0.0032	1.02E-05
3.	Tc-O	1.7	1.699	0.001	1E-06
4.	Tc-P	2.9946	2.4015	0.5931	0.351768
5.	Tc-N	2.3466	2.272	0.0746	0.005565
6.	C-N	1.3411	1.3292	0.0119	0.000142
				Total	0.358535
				Rata2	0.059756
				RMS	0.24445

Sedangkan hasil validasi dan perhitungan nilai *Root Mean Square* (RMS) untuk delta (Δ) panjang ikatan senyawa kompleks radiofarmaka $[\text{TcO}_2(\text{PR}_3)_2(\text{py})_2]^+$ dapat dilihat pada Tabel 2 di bawah ini :

Tabel 2 : Hasil validasi dan nilai RMS Δ panjang ikatan senyawa kompleks radiofarmaka $[\text{TcO}_2(\text{PMe}_3)_2(\text{py})_2]^+$

No.	Jenis ikatan	Panjang ikatan hasil perhitungan dengan MM2 (\AA)	Panjang ikatan data difraksi sinar-X (\AA) ⁴	Δ	Δ^2
1	Tc-O	1.736	1.736	0	0
2	Tc-P	2.439	2.439	0	0
3	Tc-N	2.255	2.255	0	0
4	N-C	1.6387	1.6426	-0.0039	1.521E-05
5	C-C	1.4296	1.4305	-0.0009	8.1E-07
6	P-C	1.772	1.772	0	0
				Total	1.602E-05
				rata2	2.67E-06
				RMS	1.63E-03

Pada Tabel 1 dan Tabel 2 terlihat RMS Δ panjang ikatan senyawa kompleks $[\text{TcO}_2(\text{PR}_3)_2(\text{py})_2]^+$ dan $[\text{TcO}_2(\text{PMe}_3)_2(\text{py})_2]^+$ relatif sangat kecil yaitu di bawah 1. Semakin kecil RMS yang diperoleh maka semakin besar keterkaitan kedua struktur. Ini terbukti dengan sangat kecilnya

perbedaan panjang ikatan data kristal difraksi sinar-X dengan panjang ikatan hasil minimisasi dengan metode mekanika molekul MM2 parameter medan gaya yang terdapat pada paket program *ChemBio3D* 11.0. Hasil perhitungan RMS Δ sudut ikatan ditunjukkan pada Tabel 3 dan Tabel 4

Tabel 3. Hasil validasi dan nilai RMS Δ sudut ikatan senyawa kompleks radiofarmaka $[\text{TcO}_2(\text{PMe}_3)_2(\text{py})_2]^+$

No.	Jenis sudut ikatan	Sudut ikatan hasil perhitungan dengan MM2 (A°)	Sudut ikatan data difraksi sinar-X (A°) ⁴	Δ	Δ^2
1	O-Tc-O	175.381	175.1	0.281	0.078961
2	P-Tc-P	102.3716	94.6	7.7716	60.39777
3	N-Tc-N	91.4397	83.8	7.6397	58.36502
4	O-Tc-P	88.5719	91.475	-2.903	8.42799
5	O-Tc-N	91.5921	88.3	3.2921	10.83792
6	P-Tc-N	127.8821	132.25	-4.368	19.07855
7	Tc-P-C	88.5719	91.475	-2.903	8.42799
8	Tc-N-C	121.4521	118.9	2.5521	6.513214
				Total	172.1274
				Rata2	21.51593
				RMS	4.638526

Hasil validasi dan perhitungan nilai *Root Mean Square* (RMS) Δ sudut ikatan senyawa kompleks radiofarmaka

$[\text{TcO}_2(\text{PR}_3)_2(\text{py})_2]^+$ ditunjukkan pada Tabel 4 di bawah ini.

Tabel 4. Hasil validasi dan nilai RMS Δ sudut ikatan senyawa kompleks radiofarmaka $[\text{TcO}_2(\text{PR}_3)_2(\text{py})_2]^+$

No.	Jenis sudut ikatan	Sudut ikatan hasil perhitungan dengan MM2 (A°)	Sudut ikatan data difraksi sinar-X (A°) ⁴	Δ	Δ^2
1.	O-Tc-O	173.143	173.1	0.043	0.001849
2.	P-Tc-P	103.3989	94.5	8.8989	79.19042
3.	N-Tc-N	84.1263	80.7	3.4263	11.73953
4.	O-Tc-P	91.5353	92.275	-0.7397	0.547156
5.	O-Tc-N	88.2419	87.45	0.7919	0.627106
6.	P-Tc-N	128.1663	132.6	-4.4337	19.6577
7.	Tc-P-C	114.0473	114.777	-0.7297	0.532462
8.	Tc-N-C	121.3623	120.75	0.6123	0.374911
9.	C-C-P	129.6177	115.4667	14.151	200.2508
10.	C-P-C	104.3078	103.667	0.6408	0.410625
11.	C-N-C	115.9692	116.8	-0.8308	0.690229
12.	C-C-C	118.6922	118.8	-0.1078	0.011621
13.	N-C-C	123.7118	122.75	0.9618	0.925059
				Total	314.9595
				rata2	24.22765
				RMS	4.922159

Dari Tabel 3 dan 4 terlihat RMS sudut ikatan senyawa kompleks $[TcO_2(PR_3)_2(py)_2]^+$ dan $[TcO_2(PMe_3)_2(py)_2]^+$ relatif lebih besar dibanding dengan RMS Δ panjang ikatan. Hal ini bukan berarti bahwa kedua struktur tersebut keterkaitannya kecil, tapi besarnya nilai RMS sudut ikatan disebabkan sudut ikatan nilainya jauh lebih besar dibanding

panjang ikatan . Nilai RMS tersebut masih dianggap baik karena $< 30^\circ$ ^{7,12}.

Hasil perhitungan RMS Δ sudut torsi senyawa kompleks radiofarmaka $[TcO_2(PMe_3)_2(py)_2]^+$ ditunjukkan pada Tabel 5 di bawah ini.

Tabel 5. Hasil validasi dan nilai RMS Δ sudut torsi senyawa kompleks radiofarmaka $[TcO_2(PMe_3)_2(py)_2]^+$

No	Jenis sudut torsi	Sudut torsi hasil perhitungan dengan MM2 (A°)	Sudut torsi data difraksi sinar-X (A°) ⁴	Δ	Δ^2
1	C(15)-C(14)-C(13)-N(6)	-0.011	-0.0009	-0.0101	0.00010201
2	C(17)-C(16)-C(15)-C(14)	-0.0013	-0.00013	-0.00117	1.3689E-06
3	C(19)-P(5)-Tc(1)-N(7)	-1.4169	-1.4939	0.077	0.005929
4	C(19)-P(5)-Tc(1)-P(4)	-1.6298	-1.8749	0.2451	0.06007401
5	C(19)-P(5)-Tc(1)-O(3)	20.04745	20.1426	-0.09515	0.00905352
6	C(13)-N(6)-Tc(1)-N(7)	-19.0285	-19.1506	0.1221	0.01490841
				Total	0.09006832
				Rata2	0.01501139
				RMS	0.12252097

Hasil validasi dan perhitungan nilai *Root Mean Square* (RMS) Δ sudut torsi senyawa kompleks radiofarmaka

$[TcO_2(PR_3)_2(py)_2]^+$ dapat dilihat pada Tabel 6 di bawah ini :

Tabel 6. Hasil validasi dan nilai RMS Δ sudut torsi senyawa kompleks radiofarmaka $[TcO_2(PR_3)_2(py)_2]^+$

No	Jenis sudut torsi	Sudut torsi hasil perhitungan dengan MM2 (A°)	Sudut torsi data difraksi sinar-X (A°) ⁴	Δ	Δ^2
1.	Tc-P-C-C	121.48	121.483	-0.003	9E-06
2.	C-P-Tc-N	177.777	177.8189	-0.0419	0.001756
3	C-P-Tc-O	-49.2481	-49.248	-0.0001	1E-08
4.	C-P-Tc-P	-11.4142	-11.448	0.0338	0.001142
5.	C-N-Tc-N	121.48	121.483	-0.003	9E-06
6.	C-N-Tc-P	-124.1103	-124.0851	-0.0252	0.000635
7.	C-N-Tc-O	164.3722	164.0802	0.292	0.085264
8.	C-C-C-C	0.0023	0.003	-0.0007	4.9E-07
9.	N-C-C-C	0.007	0.0029	0.0041	1.68E-05
10	C-P-C-C	5.0863	5.0996	-0.0133	0.000177
				Total	0.089009
				Rata2	0.008901
				RMS	0.0943447

Dari Tabel 5 dan 6 terlihat RMS Δ sudut torsi senyawa kompleks $[\text{TcO}_2(\text{PR}_3)_2(\text{py})_2]^+$ dan $[\text{TcO}_2(\text{PMe}_3)_2(\text{py})_2]^+$ memiliki harga terkecil dibanding RMS Δ panjang ikatan dan Δ sudut ikatan, ini dapat dikatakan kedua struktur senyawa sangat mirip.

Dari semua nilai RMS yang dihasilkan terlihat relatif kecil terutama untuk sudut torsi, baik untuk senyawa $[\text{TcO}_2(\text{PR}_3)_2(\text{py})_2]^+$ maupun $[\text{TcO}_2(\text{PMe}_3)_2(\text{py})_2]^+$. Untuk menjawab layak atau tidaknya parameter dapat ditentukan dengan besar kecilnya nilai RMS yang dihasilkan. Maka atas dasar itu parameter medan gaya panjang ikatan, sudut ikatan dan sudut torsi pada paket program ChemBio3D 11.0 layak digunakan.

Dengan demikian parameter medan gaya tersebut dapat digunakan untuk mempelajari struktur dan kestabilan molekul maupun meramalkan senyawa baru yang dapat membentuk kompleks dengan teknesium. Senyawa kompleks ini diharapkan dapat berfungsi membawa teknesium ke organ tubuh yang dimaksud secara spesifik, sehingga keberadaan teknesium yang memancarkan sinar γ dapat dideteksi dari luar tubuh pasien dengan alat kamera gamma. Sejauh ini berbagai senyawa kompleks radiofarmaka teknesium sudah dapat dibuat di lingkungan domestik antara lain $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI untuk diagnosis perfusi darah jantung, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG-3 untuk diagnosis fungsi filtrasi ginjal, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO untuk diagnosis perfusi darah otak dan $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA untuk diagnosis fungsi paru-paru.

KESIMPULAN

Kelayakan parameter medan gaya MM2 senyawa kompleks radiofarmaka teknesium pada paket program ChemBio3D 11.0 dapat ditentukan melalui validasi dengan $[\text{TcO}_2(\text{PEt})_2(\text{py})_2]^+$ dan $[\text{TcO}_2(\text{PMe}_3)_2(\text{py})_2]^+$. Dari hasil penelitian diketahui bahwa parameter medan gaya program ChemBio3D 11.0 layak digunakan untuk mempelajari struktur dan kestabilan molekul

maupun meramalkan senyawa baru yang dapat membentuk kompleks dengan teknesium.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Dra. Siti Darwati selaku Kepala Pusat Radioisotop dan Radiofarmaka, PRR, yang telah memberikan kesempatan, arahan dan dorongan sehingga makalah ini dapat diselesaikan. Penulis mengucapkan terima kasih kepada Prof. Dr. Tarzan Sembiring yang telah memberikan bimbingan serta masukan dan saran di dalam penulisan makalah ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Tamat, S.T., 2004, Radiofarmaka dan Karakter idealnya, Pelatihan Radiofarmasi untuk Pengajar Farmasi Perguruan Tinggi, Batan, Serpong.
2. Widyastuti, 2004, Produksi Sediaan radiofarmaka dan Senyawa bertanda, Pusat Pengembangan Radioisotop dan Radiofarmaka, Batan, Serpong.
3. Saha, G.B., 1997 Fundamentals of Nuclear Pharmacy: Radiopharmaceuticals and Method of Radiolabeling; Specific Method of labeling $^{99\text{m}}\text{Tc}$, Springer, 4th Edition, New York.
4. Fernande, RD, *et al*, 1997, Synthesis and cristal Structure of a New Type of Ionic Technetium (V) Dioxo Phosphine Complexes, $[\text{Tc}(\text{O})_2(\text{PR}_3)_3]^+$ Reaction with Pyridine and Cristal Structure of *trans, cis, cis*- $[\text{Tc}(\text{O})_2(\text{PR}_3)_2(\text{Py})_2]^+$ Compounds, Department of chemistry, Universite du Quebec a Montreal, Canada.
5. Ramli, M., Mutalib, A., 2004, Aspek-aspek Senyawa Bertanda, Pusat

Pengembangan Radioisotop dan
Radiofarmaka, Batan, Serpong.

6. Soemewo, S., 2004 , Kedokteran Nuklir dan Aplikasi Radiofarmaka, Rumah Sakit Pusat Pertamina, Jakarta.
7. Yusuf, M. , 2006, Parameterisasi Medan Gaya Senyawa Fosfonat pada Paket Program *Chem3D* dengan Metode *Hopfinger*. Skripsi Jurusan Kimia Universitas Pajajaran.
8. Muhayatun, Mutalib, A, 2006, Prediksi Struktur Geometri dan Kestabilan Senyawa Kompleks Menggunakan Beberapa Metode Perhitungan, Jurnal Sains dan Teknologi Nuklir Indonesia, VIII(1), 45-53 .
9. Pranowo, H.D., 2004 Pengantar Kimia Komputasi, Austrian -Indonesian Centre for Computational Chemistry (AIC), Jurusan Kimia Fakultas MIPA UGM, Yogyakarta.