

PENANDAAN METAIODOBENZYLGUANIDIN (MIBG) DENGAN RADIONUKLIDA TEKNESIUM-99m

Maula Eka Sriyani¹, Dini Natanegara², Aang Hanafiah Ws.²

1) PSTNT, BATAN

2) STFI, Bandung

e-mail untuk korespondensi : maula@batan.go.id

ABSTRAK

PENANDAAN METAIODOBENZYLGUANIDIN (MIBG) DENGAN RADIONUKLIDA TEKNESIUM-99m. Beberapa tumor Neuroendokrin dan penyebarannya dapat terlokalisasi serta diketahui tahap perkembangannya dengan menggunakan pencitraan menggunakan metaiodobenzylguanidin (MIBG). MIBG merupakan suatu molekul yang memiliki kemiripan struktur dengan noradrenalin dalam adrenal. Beberapa kegiatan sebelumnya telah berhasil melakukan penelitian untuk pencitraan tumor menggunakan ¹³¹I-MIBG. Penelitian ini dilakukan untuk membuat sediaan ^{99m}Tc-MIBG yang nantinya akan digunakan sebagai suatu agen diagnostik tumor adrenal. Kegiatan penandaan MIBG dengan radionuklida teknesium-99m dilakukan melalui tahap penandaan dengan teknesium-99m dan analisis kemurnian radiokimia. Penandaan dilakukan melalui metode langsung dan tidak langsung menggunakan co-ligan dietilen triamin penta asetat (DTPA). Penentuan efisiensi penandaan ^{99m}Tc-MIBG dilakukan dengan menggunakan metode kromatografi kertas dengan fasa pendukung Whatman 3MM/Aseton kering dan Whatman 31ET/Asetonitril 50%. Hasil efisiensi penandaan dengan menggunakan metode tidak langsung dengan DTPA sebagai co-ligan didapat hasil 93,44 ± 1,93 %. Kondisi optimum penandaan diperoleh pada konsentrasi MIBG 2 mg/ 0,5 ml H₂O, jumlah co-ligan sebanyak 37,5 µg SnCl₂.2H₂O dan 1,125 mg DTPA, pada kondisi pH penandaan 6,5 selama 15 menit inkubasi dalam temperatur ruangan (25 °C).

Kata kunci : Teknesium-99m, radiofarmaka, MIBG, tumor adrenal

ABSTRACT

LABELLING OF METAIODOBENZYLGUANIDIN (MIBG) WITH TECHNETIUM-99m RADIONUCLIDE. Various neuroendocrine tumors and their metastases are able to localized and staged by Metaiodobenzylguanidin (MIBG). MIBG is a molecule that has a chemical structure similarities with noradrenaline in the adrenal. The research on ¹³¹I-MIBG has been successfully conducted in the tumor imaging. This research of preparing ^{99m}Tc-MIBG that will be used as a diagnostic agent for adrenal tumors was carried out. MIBG labeling activities with technetium-99m radionuclide were carried out through labeling of MIBG with technetium-99m and radiochemical purity analysis. The labeling of MIBG was carried out using both direct and indirect methods with diethylene triamine pentaacetic acid (DTPA) as a co-ligand. Determination of ^{99m}Tc-MIBG labeling efficiency was performed using paper chromatography with Whatman 3MM/dried acetone and Whatman 31ET/acetonitrile 50%. The results of labeling efficiency using the indirect method with DTPA as a co-ligand was obtained 93.44 ± 1.93%, which the concentration of MIBG was 2 mg/0.5 mL H₂O, concentration of co-ligand was 37,5 µg of SnCl₂.2H₂O and DTPA of 1,125 mg at pH 6.5 for 15 minutes incubation in the room temperature (25 ° C).

Keywords: Technetium-99m, radiopharmaceutical, MIBG, adrenal tumour

PENDAHULUAN

Metaiodobenzylguanidin (MIBG) merupakan suatu kombinasi gugus benzyl dari bretylium dan gugus guanidin dari guanetidid. Struktur MIBG mirip dengan norepinefrin dan guanetidid [1]. Norepinefrin merupakan suatu hormon dan neurotransmitter yang dihasilkan oleh sel neuroendokrin seperti neuron adrenergik normal dan sel-sel adrenal medular. Sel-sel tersebut terdistribusi di dalam tubuh jika berada pada kondisi yang lemah, maka dapat tumbuh menjadi sel-sel tumor yang abnormal dan

menunjukkan peningkatan produksi norepinefrin. MIBG masuk ke dalam sel-sel neuroendokrin melalui mekanisme transport aktif. Semakin banyak produksi norepinefrin pada kasus tumor, semakin banyak pula uptake nya pada sel tumor [2], sehingga MIBG dapat digunakan untuk pencitraan tumor endokrin.

Beberapa tumor yang dapat dilihat penyebaran dan tahap perkembangannya dengan menggunakan MIBG bertanda radioaktif di antaranya adalah phaeochromocytoma, neuroblastoma, ganglio-blastoma, karsinoid dan medulari tiroid karsinoma [3,4,5]. Para

peneliti sebelumnya telah berhasil menggunakan ^{131}I -MIBG untuk terapi tumor adrenal tersebut karena biayanya relatif murah, namun penggunaannya secara klinis dibatasi oleh tingginya dosis radiasi yang diterima oleh pasien [2]. Radionuklida lain yang digunakan sebagai penanda MIBG adalah I-123, namun biaya produksi menjadi tinggi karena produksi I-123 dilakukan di dalam siklotron [2].

Pada penelitian ini, dilakukan penandaan MIBG menggunakan Teknesium-99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) dengan biaya produksi yang relatif lebih murah, karena $^{99\text{m}}\text{Tc}$ dapat diperoleh dalam bentuk generator $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ yang lebih efisien. Selain itu dosis radiasi yang lebih rendah diterima oleh pasien, karena $^{99\text{m}}\text{Tc}$ merupakan pemancar gamma murni yang relatif tidak berbahaya terhadap pasien. Keuntungan lain yang didapat dengan penggunaan $^{99\text{m}}\text{Tc}$ yaitu $T_{1/2}$ relatif singkat, yaitu 6,02 jam dengan energi 141 KeV. Sifat-sifat tersebut cukup ideal sebagai radionuklida yang digunakan untuk tujuan diagnosis [6].

Penandaan dilakukan melalui metode tidak langsung menggunakan DTPA sebagai *bifunctional agent* yang berfungsi sebagai “jembatan penghubung” [7,8,9,10] antara MIBG dengan teknesium-99m. Hasil yang diharapkan dari penelitian ini adalah diperolehnya penandaan $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBG dengan persentase kemurnian radiokimia yang tinggi sehingga dapat digunakan untuk sidik tumor adrenal.

TATA KERJA

Bahan dan Peralatan

Bahan utama yang digunakan adalah metaiodobenzylguanidin yang diperoleh dari hasil sintesis. $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (Sigma), *Diethylenetriamine-pentaacetic Acid Calcium Trisodium/DTPA* (Fluka Chemika), asetonitril, aseton, etanol absolut, NaOH, H_2SO_4 , KHCO_3 , NaCl fisiologis (0,9%) dan aquabidest steril (IPHA Laboratories), dan radionuklida Teknesium-99m yang berasal dari generator $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ (BATAN Teknologi). Kertas Whatman 3MM, Whatman 31 ET, Whatman 1, TLC-SG, dan ITLC-SA.

Peralatan yang digunakan adalah gelas piala 50ml, syringe, corong, *hot plate*, *stirrer*, pengaduk magnet, kertas saring, batang pengaduk, termometer, pencacah saluran tunggal (*Single Channel Analyzer*) (Ortec) dengan detektor NaI (TI), deluxe isotope calibration (Victoreen), vial gelas 10 ml, mikro pipet berbagai ukuran (Eppendorf), timbangan analitis (Mettler Toledo), pH indikator (E.Merck), spektrofotometri infra merah, oven, pengaduk (*Vortex*), *disposable syringe* berbagai ukuran, *container* timbal penahan radiasi, seperangkat alat elektroforesis, seperangkat alat refluks, seperangkat alat kromatografi menaik dan alat-alat gelas lainnya.

Tata Kerja

Penandaan MIBG dengan $^{99\text{m}}\text{Tc}$

Proses penandaan dilakukan dengan dua cara, yaitu secara langsung dan tidak langsung. Penandaan secara langsung dilakukan dengan mereaksikan larutan MIBG 2mg/0,5 ml H_2O dengan larutan $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ berbagai perbandingan, kemudian ditambahkan larutan natrium perteknetat ($\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$), lalu diinkubasi sehingga terbentuk kompleks $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBG.

Penandaan tidak langsung dilakukan dengan mereaksikan larutan ko-ligan DTPA dengan $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ sebagai reduktor dalam beberapa perbandingan. Co-ligan digunakan untuk membantu reaksi antara ligan dan radionuklida agar lebih mudah bereaksi. Campuran tersebut kemudian ditambahkan larutan $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ dan diinkubasi sehingga terbentuk kompleks $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBG.

Hasil yang diperoleh dari dua reaksi di atas diuji dengan kromatografi kertas dan kromatografi lapis tipis untuk menentukan efisiensi penandaan. Untuk memperoleh hasil yang maksimal dilakukan optimalisasi jumlah masing-masing pereaksi serta kondisi penandaan.

Optimasi Penandaan $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBG Dengan Metode Langsung

Ke dalam satu seri (3 buah) vial 10 mL dimasukkan larutan MIBG sebanyak 2mg/0,5 ml H_2O ; kemudian ditambahkan larutan $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ dengan kadar yang bervariasi yaitu 50, 75, dan 100 μg , kemudian pH sediaan ditentukan. Ke dalam setiap vial tersebut ditambahkan larutan $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ sebanyak 0,5 ml dengan aktivitas ± 1 . Sediaan diinkubasi selama 15 menit pada temperatur kamar. Efisiensi penandaan ditentukan dengan melihat kemurnian radiokimianya menggunakan metode kromatografi yang sesuai.

Optimasi Penandaan $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBG Dengan Metode Tidak Langsung

a. Optimasi tingkat keasaman sediaan (pH)

Ke dalam lima vial yang masing-masing berisi larutan MIBG sebanyak 2mg/0,5 ml H_2O , masing-masing ditambahkan 75 μl larutan co-ligan ($\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: DTPA = 2,5 mg : 75 mg dan H_2O 5 ml). Tingkat keasaman larutan dalam setiap vial divariasikan pada pH 3, 4, 5, 6, dan 7 dengan menambahkan tetes demi tetes larutan NaOH 0,05 M atau HCl 0,1 N. Ke dalam masing-masing larutan kemudian ditambahkan 0,3 mL larutan $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ dengan aktivitas ± 1 mCi. Sediaan diinkubasi selama 15 menit pada temperatur kamar, dan kondisi pH setelah penambahan $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ diperiksa dengan kertas pH dan tidak diatur kembali. Efisiensi penandaan

ditentukan dengan melihat kemurnian radiokimianya, menggunakan metode kromatografi yang sesuai.

b. Optimasi reduktor $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ -DTPA

Kedalam 7 vial yang masing-masing berisi larutan MIBG (2mg/0,5 ml H_2O), kemudian ditambahkan larutan $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ -DTPA (0, 25, 50, 75, 100, 125, 150 μL). Setelah itu pH diatur menjadi 6-6,5. Ke dalam masing-masing larutan kemudian ditambahkan 0,3 mL larutan $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ dengan aktivitas ± 1 mCi. Sediaan diinkubasi selama 15 menit pada temperatur kamar, dan kondisi pH setelah penambahan $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ diperiksa dengan kertas pH dan tidak diatur kembali. Efisiensi penandaan ditentukan dengan melihat kemurnian radiokimianya, menggunakan metode kromatografi yang sesuai.

c. Optimasi jumlah DTPA

Untuk mendapatkan hasil yang optimal dilakukan variasi beberapa parameter yang berpengaruh dalam reaksi penandaan, dimana perbandingan penambahan $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: DTPA sebagai *co-ligan* yaitu 1 : 20 (2.5 mg : 50 mg), 1 : 25 (2.5 mg : 62.5 mg), 1 : 30 (2.5 mg : 75 mg), dan 1 : 35 (2.5 mg : 87.5 mg) ad H_2O 5 ml. Ke dalam tujuh vial yang masing-masing berisi larutan MIBG sebanyak 2mg/0,5 ml H_2O , ditambahkan 75 μL larutan *co-ligan*. pH larutan dalam setiap vial 6-6.5. dengan menambahkan tetes demi tetes larutan NaOH 0,05M/ HCl 0,1 N. Ke dalam masing-masing larutan kemudian ditambahkan 0,3 mL larutan $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ dengan aktivitas ± 1 mCi. Sediaan diinkubasi selama 15 menit pada temperatur kamar, dan kondisi pH setelah penambahan $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ diperiksa dengan kertas pH dan tidak diatur kembali. Efisiensi penandaan ditentukan dengan melihat kemurnian radiokimianya, menggunakan metode kromatografi yang sesuai.

d. Optimasi jumlah MIBG

Kedalam 5 vial yang masing-masing berisi variasi larutan MIBG, yaitu 1, 1.5, 2, 3, dan 4 mg dalam 0,5 mL H_2O , setelah itu masing-masing ditambahkan larutan Sn -DTPA sebanyak 75 μL dan pH diatur hingga 6-6,5. Ke dalam masing-masing larutan kemudian ditambahkan 0,3 mL larutan $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ dengan aktivitas ± 1 mCi. Sediaan diinkubasi selama 15 menit pada temperatur kamar, dan kondisi pH setelah penambahan $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ diperiksa dengan kertas pH dan tidak diatur kembali. Efisiensi penandaan ditentukan dengan melihat kemurnian radiokimianya, menggunakan metode kromatografi yang sesuai.

Elektroforesis

Elektroforesis dilakukan dengan menggunakan pelat pendukung kertas kromatografi Whatman 1 dengan ukuran 1×37 cm dan larutan dapar fosfat 0.2 M pH 7.5 sebagai larutan elektrolitnya. Proses

pemisahan dilakukan selama 1 jam pada tegangan listrik 500 Volt.

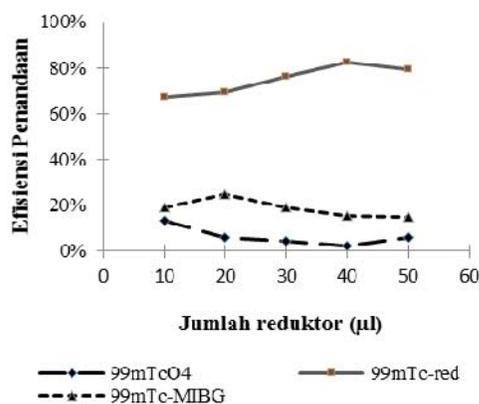
Kertas hasil elektroforesis dikeringkan di dalam oven, kemudian dipotong setiap satu skala (1 cm), dan tiap potongan dimasukkan ke dalam tabung reaksi untuk dicacah.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Dalam penandaan suatu senyawa atau ligan dengan radionuklida teknesium-99m melalui pembentukan kompleks terdapat dua metode yang dapat dilakukan, yaitu penandaan dengan metode langsung dan metode tidak langsung dengan menggunakan *ko-ligan* (jembatan penghubung). Secara umum, penandaan langsung dilakukan dengan menambahkan larutan $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ke dalam campuran ligan dan reduktor, dalam hal ini reduktor yang digunakan adalah Sn^{2+} [6]. Pada penandaan dengan metode langsung, terdapat beberapa faktor yang harus diperhatikan yaitu, jumlah reduktor, jumlah ligan, dan waktu inkubasi yang digunakan. Disamping itu, kestabilan suatu kompleks sangat dipengaruhi oleh keasaman sediaan, sehingga penandaan harus dilakukan pada kondisi pH yang sesuai sehingga terbentuk kompleks yang diinginkan.

Penandaan $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBG Metode Langsung

Pada penandaan metode langsung, digunakan $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ sebagai reduktor. Reduktor diperlukan untuk menurunkan bilangan oksidasi $^{99\text{m}}\text{Tc}$ dari +7 menjadi bilangan oksidasi yang lebih rendah [11]. Jumlah reduktor $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ yang digunakan perlu dioptimasi, karena apabila kekurangan Sn^{2+} proses reduksi tidak sempurna. Pengaruh jumlah reduktor $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ terhadap efisiensi penandaan $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBG dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Pengaruh jumlah reduktor $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ terhadap efisiensi penandaan $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBG.

Penandaan secara langsung dengan menggunakan jumlah reduktor $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ sebanyak 10-50 μg , menunjukkan bahwa efisiensi penandaan tidak menunjukkan hasil yang memenuhi persyaratan radiofarmaka yang baik. Hal ini dapat dilihat dari hasil efisiensi penandaan yang menunjukkan nilai kemurnian radiokimia dibawah 90 %, dan tingginya jumlah Tc tereduksi yang terbentuk.

Penandaan $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBG Metode Tidak Langsung

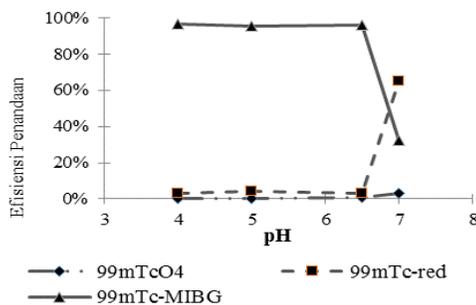
Terdapat beberapa faktor yang harus diperhatikan dalam proses penandaan seperti jumlah reduktor, jumlah ligan, keasaman (pH), waktu inkubasi, dan jumlah *co-ligand* yang digunakan, sehingga diperoleh kemurnian radiokimia yang optimal dan senyawa kompleks yang stabil.

Metode penandaan secara tidak langsung dilakukan dengan menggunakan *co-ligand* DTPA, yang akan berikatan terlebih dahulu dengan ion Sn^{2+} membentuk suatu kompleks Sn(II) -DTPA. Kompleks ini stabil pada pH netral ataupun basa, sehingga penandaan MIBG dapat dilakukan pada kondisi ini tanpa terjadi kekeruhan.

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -dietilentriaminpentaasetat ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA) merupakan senyawa yang umum digunakan dalam kedokteran nuklir untuk mendeteksi gangguan pada ginjal. Selain itu, DTPA juga dapat berperan sebagai *co-ligand* yang membantu proses reaksi penambahan antara ligan dan radionuklida yang susah bereaksi secara langsung. Namun, perlu diperhatikan juga selain dapat membantu reaksi penandaan, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA juga dapat bertindak sebagai pengotor radiokimia, sehingga keberadaannya perlu diperhitungkan agar senyawa yang tertandai adalah $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBG, bukan $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA.

a. Optimasi tingkat Keasaman (pH)

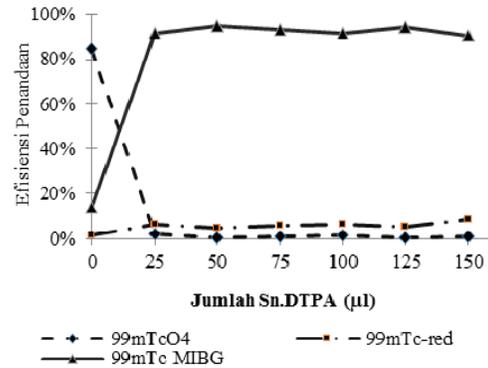
Pengaruh pH terhadap penandaan $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBG dengan *co-ligand* DTPA dapat dilihat pada Gambar 2. Hasil menunjukkan pada pH 6,5 diperoleh hasil efisiensi penandaan yang baik yaitu $87,13 \pm 0,65$ %.



Gambar 2. Pengaruh pH terhadap efisiensi penandaan $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBG.

b. Optimasi Sn-DTPA

Pengaruh jumlah Sn-DTPA terhadap penandaan $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBG dapat dilihat pada Gambar 3 dan menunjukkan pada jumlah 75 μl diperoleh hasil efisiensi penandaan yang baik yaitu $93,26 \pm 2,12$ %.



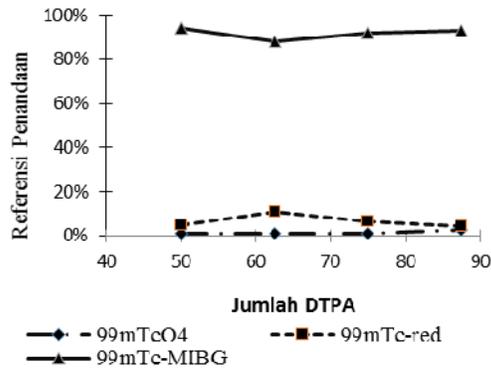
Gambar 3. Pengaruh jumlah Sn-DTPA terhadap efisiensi penandaan $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBG.

Penandaan menggunakan DTPA membutuhkan jumlah reduktor yang lebih kecil dibandingkan dengan penandaan secara langsung. Reduktor $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ yang digunakan dalam proses penandaan sebanyak 37,5 μg . Hal ini dikarenakan $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ merupakan salah satu reduktor dengan daya reduksi yang kuat. Adanya DTPA dalam reaksi, dapat berfungsi sebagai *co-ligand* yang berfungsi sebagai “jembatan penghubung/bifunctional agent” antara MIBG dengan $^{99\text{m}}\text{Tc}$, sehingga kompleks yang terbentuk menjadi lebih stabil [12,13].

c. Hasil optimasi jumlah DTPA

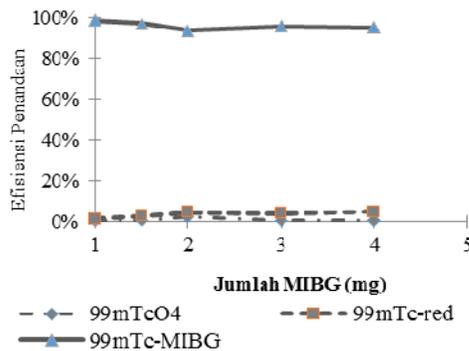
Optimasi jumlah DTPA perlu dilakukan agar reaksi antara ligan dengan radionuklida teknesium-99m dapat optimal. Kekurangan DTPA dapat membuat reaksi yang terjadi tidak sempurna, namun kelebihan DTPA juga dapat meningkatkan pengotor $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA.

Gambar 4 menunjukkan pengaruh jumlah DTPA terhadap efisiensi penandaan. Dari percobaan terlihat bahwa efisiensi penandaan $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBG menunjukkan hasil sebesar 92,17% pada penggunaan DTPA 1,125 mg. Tetapi pada penggunaan DTPA 1,312 mg efisiensi penandaan terlihat lebih besar, yaitu sebesar $\pm 93,15\%$. hasil elektroforesis pada Gambar 6. menunjukkan bahwa penandaan dengan jumlah DTPA 1,125 mg lebih baik dikarenakan perbedaan antara $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBG dan $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA cukup signifikan.



Gambar 4. Pengaruh jumlah DTPA terhadap kemurnian radiokimia $^{99m}\text{Tc-MIBG}$.

d. Hasil Optimasi jumlah MIBG



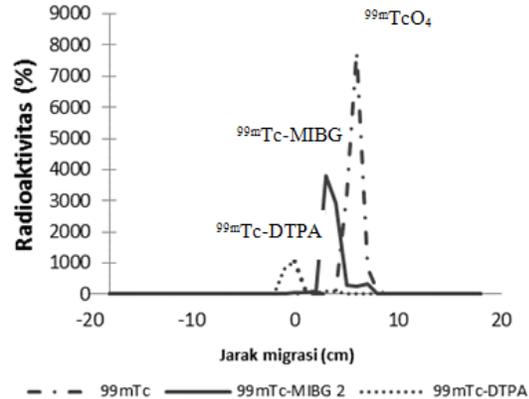
Gambar 5. Pengaruh jumlah MIBG terhadap efisiensi penandaan $^{99m}\text{Tc-MIBG}$.

Jumlah ligan sangat menentukan besarnya efisiensi penandaan $^{99m}\text{Tc-MIBG}$. Dengan jumlah ligan yang tidak memadai, akan diperoleh efisiensi penandaan yang rendah. Pada Gambar 5 ditampilkan hasil penandaan MIBG dengan teknesium-99m menggunakan DTPA sebagai *co-ligand*, hasil menunjukkan bahwa penggunaan jumlah MIBG sebanyak 2 mg memberikan efisiensi penandaan yang baik yaitu sebesar $93,44 \pm 1,93\%$. Peningkatan jumlah MIBG 3 mg hingga 4 mg menurunkan hasil penandaan dengan meningkatkan jumlah pengotor TcO_2 .

Hasil Elektroforesis

Elektroforesis dilakukan untuk memisahkan senyawa bertanda $^{99m}\text{Tc-MIBG}$ dengan $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ sebagai pembanding, karena keduanya tidak

menunjukkan perbedaan yang signifikan pada sistem kromatografi yang sama.



Gambar 6. Perbandingan pola migrasi $^{99m}\text{Tc-MIBG}$ dan $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ dengan metode elektroforesis.

Pada Gambar 6. terlihat puncak $^{99m}\text{TcO}_4^-$ dan $^{99m}\text{Tc-MIBG}$ bergerak ke arah positif, menandakan kedua senyawa tersebut bermuatan negatif, dan $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ yang berada pada titik 0, yang artinya senyawa $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ pada kondisi penandaan tersebut bersifat netral (tidak bermuatan). Berdasarkan hasil elektroforesis yang didapatkan, dapat terlihat jelas perbedaan yang signifikan antara $^{99m}\text{Tc-MIBG}$ dan $^{99m}\text{Tc-DTPA}$.

Berdasarkan hasil penelitian yang diperoleh, senyawa $^{99m}\text{Tc-MIBG}$ yang diperoleh melalui penandaan secara tidak langsung menggunakan *co-ligand* DTPA, memenuhi persyaratan kemurnian radiokimia untuk dapat digunakan sebagai radiofarmaka penyidik tumor adrenal.

KESIMPULAN

Senyawa bertanda $^{99m}\text{Tc-MIBG}$ telah berhasil diperoleh melalui penandaan tidak langsung menggunakan DTPA sebagai *co-ligand*. Penandaan optimal $^{99m}\text{Tc-MIBG}$ diperoleh pada kondisi 2 mg MIBG, reduktor $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ sebanyak 37,5 μg , DTPA sebanyak 1,125 mg, pH 6,5 dan waktu inkubasi 15 menit pada suhu kamar dengan menghasilkan kemurnian radiokimia sebesar $93,44 \pm 1,93\%$.

UCAPAN TERIMAKASIH

Terimakasih kami sampaikan Kepada Bapak Epy Isabela dan Ibu Witri Nuraeni yang telah banyak membantu kami hingga selesainya kegiatan penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Leonard Fass, *Imaging and Cancer : A Review*, Molecular Oncology 2. 115-152, Elsevier, 2008.
2. Gopal B. Saha, *Fundamentals of Nuclear Pharmacy 6th Ed.* Springer, USA. p.322, 2010.
3. Chen, H., Sippel, R.S., O'Dorisio, M. S., Vinik, A. I., Lloyd, R.V., dan Pacak K., *The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guideline for the Diagnosis and Management of Neuroendocrine Tumors, Pheochromocytoma, Paraganglioma and Medullary Thyroid Cancer.* Nanets Guidelines, Pancreas Volume 39, Number 6. August 2010.
4. Lenders, J.W.M., Duh, Q., Eisenhofer G., Gimenez-Roquepto, A., Murad M.H., Naruse M., Pacak K dan William F.Y., *Phaeochromocytoma and Paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline*, J. Clin Endocrinol Metab. June 2014. 99(6):1915-1942, 2014.
5. Vaidyanathan G., Zalutsky, M.R., *The Development of Meta-iodobenzylguanidine Analogues for the Therapy of Neuroendocrine and Othe Tumors*, Therapeutic Applications of Radiopharmaceuticals. IAEA-TECDOC 1228. P.292-301. IAEA, Vienna, 2001.
6. Zolle, Ilse, *Technetium-99m Pharmaceuticals: Preparation and Quality Control in Nuclear Medicine*, Springer Berlin Heidelberg, 2007.
7. Mishra, AK., Panwar P., Chuttani, K., Kumar, N., Mishra P., Sharma R.K., Sharma R. (2007), *Design and Synthesis of Isoniazide Mimetic Conjugated with DTPA*, potential Ligand of Novel Radiopharmaceutical and Contrast Agent for Medical Imaging, bis(amide) of diethylenetriaminepentaacetic acid: DTPA-Bis (INH) dalam Trend in Radiopharmaceuticals (ISTR-2005). Proceedings of an International Symposium, Vienna, 14-18 November 2005.
8. Kowalsky, R.J., Falen, S.W., *Radiopharmaceuticals in Nuclear Pharmacy and Nuclear Medicine*, Second Edition. American Pharmacist Association, Washington DC, 2004.
9. Demir, I., Muftuler, F.Z.B., Unak P., Acar C., *In-vivo Investigation of Radiolabeled Bevacizumab in Healthy Rat Tissues*, Brazilian Archives of Biology and Technology, V.54, n.1: pp.73-79, Jan/Feb 2011.
10. Pyun M., Choi K., Hong Y., Choi S., *Synthesis of Bifunctional Chelating Agent Derived from Lysine and its Radiolabeling with ^{99m}Tc*, Bull Korean Chem Soc. 2009 Vol.30 No.5, 2009.
11. Schwochau K., *Technetium, Chemistry and Radiopharmaceutical Application*, Wiley-Vch Verlag GmbH.D-69469 Weinheim, 2000.
12. Breichbiel, W., Martin., *Bifunctional Chelates for Metal Nuclides*, Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging, Jun 2008. 52 (2) p.166-173, 2008.
13. Liu, Shuang, *Bifunctional Coupling Agents for Radiolabeling of Biomolecules and Target-Specific Delivery of Metallic Radionuclides*, Advanced Drug Delivery Reviews. V(60). Issue 12, 15 Sept 2008. P.1347-1370, 2008.

TANYA JAWAB**Suyanti**

- Ada beberapa variable yang dilakukan untuk penandaan, tetapi variable suhu tidak dilakukan, apa sebab dan pertimbangannya variable suhu tidak diteliti.

Maula Eka Sriyani

- Variabel suhu tidak dilakukan dalam penentuan optimasi penandaan karena mempertimbangkan penggunaan akhir di rumah sakit yang dirasa kurang efisien untuk keperluan inkubasi pada suhu selain suhu ruang, sehingga klinisi di rumah sakit pada aplikasinya nanti, akan lebih mudah untuk mempersiapkan sediaan pada suhu ruang.

Duyeh Setiawan

- Dalam aplikasinya senyawa bertanda ^{99m}Tc-MIBG harus mempunyai kemurnian radiokimia yang tinggi. Dengan adanya ko-ligan DTPA yang kemungkinan besar menjadi pengotor dalam bentuk ^{99m}Tc-DTPA. Apakah ada pengaruh terhadap kinerja ^{99m}Tc-MIBG?
- Mohon penjelasan mengapa kemurnian radiokimia ^{99m}Tc-MIBG makin tinggi pH kemurniannya menurun?

Maula Eka Sriyani

- ^{99m}Tc-DTPA sebagai pengotor akan terakumulasi didalam ginjal sebagai organ ekskresi. Setiap senyawa yang terdistribusi di dalam tubuh, akan terekskresi melalui ginjal, sehingga diharapkan tidak terlalu mengganggu hasil pencitraan.
- Sn sebagai reduktor bekerja baik pada pH rendah, semakin tinggi pH, maka daya reduksi Sn semakin berkurang, sehingga pembentukan kompleks Tc-DTPA.MIBG akan terkendala.