

PENANDAAN 1,4,8,11-TETRAAZASIKOTETRADESIL-1,4,8,11-TETRAMETILEN FOSFONAT (CTMP) DENGAN RENIUM-186

Maula Eka Sriyani, Misyetti, Isti Daruwati dan Teguh Hafiz Ambar Wibawa

Pusat Teknologi Nuklir Bahan dan Radiometri- BATAN,
Jl. Tamansari No.71 Bandung, 40132

ABSTRAK.

PENANDAAN 1,4,8,11-TETRAAZASIKLOTETRADESIL-1,4,8,11-TETRAMETIL FOSFONAT (CTMP) DENGAN RENIUM-186. Pembuatan kompleks $^{186}\text{Re-CTMP}$ dilakukan untuk tujuan terapi paliatif metastasis kanker di tulang. Senyawa fosfonat yang terdapat di dalam CTMP akan bereaksi dengan molekul hidroksi apatit yang terdapat di dalam tulang. Radioaktif Rhenium-186 yang berada di dalam kompleks Re-CTMP akan memancarkan radiasi β dan merusak sel-sel di sekitarnya, termasuk sel-sel kanker, sehingga menyebabkan sakit yang diderita oleh pasien kanker metastasis tulang akan berkurang. Reaksi yang terjadi pada penandaan Re-CTMP mengacu pada penandaan CTMP dengan Teknesium-99m yang telah berhasil dilakukan di PTNBR. Metode yang digunakan adalah metode penandaan langsung antara Rhenium-186 dengan CTMP dengan menggunakan reduktor SnCl_2 . Konfirmasi hasil penandaan dilakukan dengan metode kromatografi kertas menaik dengan fase diam Whatman 3MM dan fase gerak aseton serta NaCl fisiologis Hasil percobaan menunjukkan bahwa kondisi optimal penandaan dengan kemurnian radiokimia $93,81 \pm 0,4\%$ diperoleh pada kondisi jumlah reduktor SnCl_2 sebanyak 800 μg , CTMP 2 mg, reaksi berlangsung pada pH 2 dengan waktu inkubasi 45 menit pada penangas air mendidih. Sediaan ini stabil dengan kemurnian radiokimia $>90\%$, pada pH 2 dan 4 hingga 4 jam.

Kata kunci: penandaan, Rhenium, Re-CTMP, metastasis di tulang, pembentukan kompleks

ABSTRACT

LABELING OF 1,4,8,11-TETRAAZACYCLOTETRADECYL-1,4,8,11-TETRA-METHYLENE FOSFONIC ACID (CTMP) WITH RHENIUM-186. The complexation of $^{186}\text{Re-CTMP}$ has been carried out for the purpose of palliative treatment of metastatic bone cancer. CTMP as a phosphonate compound will react with molecules of hydroxy apatites in the bone. While Rhenium-186 in the Re-CTMP complex will emit β radiation and damages cancer cells, thus reduce the suffering from the pain which caused by bone metastases. Reaction that occur in the labeling of Re-CTMP refers to the labeling of CTMP with Technetium-99m which has been successfully conducted in PTNBR. The method used is direct labeling between ^{186}Re with CTMP using SnCl_2 as a reducing agent. Randomen of labeling was determined by ascending paper chromatography and Whatman 3MM as a stationary phase with acetone and physiological saline as an fase gerak. The results showed that the optimal conditions for labeling with radiochemical purity of $93.81 \pm 0.4\%$ was 800 μg of SnCl_2 , 2 mg of CTMP, reaction pH of 2 and incubation time of 45 minutes at boiled waterbath. The result is stable with radiochemical purity greater than 90 % at pH 2 and 4 for 4 hours.

Key words: labeling, Rhenium, Re-CTMP, metastatic cancer; complexation.

1. PENDAHULUAN

Kanker merupakan salah satu penyakit tidak menular yang menjadi masalah kesehatan

masyarakat, baik di dunia maupun di Indonesia. Di dunia, 12% seluruh kematian disebabkan oleh kanker dan pembunuh nomor 2 setelah penyakit kardiovaskular. World Health

Organization (WHO) dan Bank Dunia, pada tahun 2005 memperkirakan setiap tahun, 12 juta orang di seluruh dunia menderita kanker dan 7,6 juta di antaranya meninggal dunia. Jika tidak dikendalikan, diperkirakan 26 juta orang akan menderita kanker dan 17 juta meninggal karena kanker pada tahun 2030. Ironisnya, kejadian ini akan terjadi lebih cepat di negara miskin dan berkembang [1]. Metastasis kanker merupakan suatu proses penyebaran sel kanker ke bagian lain dari tubuh, salah satunya adalah tulang. Umumnya, cara penyebaran sel kanker adalah melalui kelenjar getah bening atau melalui pembuluh darah [2]. Beberapa program pengendalian penyakit kanker yang dilakukan di Indonesia meliputi pencegahan primer yang dilakukan melalui pengendalian faktor risiko dan peningkatan komunikasi, informasi dan edukasi. Pencegahan sekunder dilakukan melalui deteksi dini dan tatalaksana yang dilakukan di Puskesmas dan rujukan ke rumah sakit. Pencegahan tersier dilakukan melalui perawatan paliatif dan rehabilitatif di unit-unit pelayanan kesehatan yang menangani kanker dan pembentukan *survivor* kanker di masyarakat [3].

Teknik nuklir berperan penting dalam pelaksanaan deteksi dini dan perawatan paliatif kanker tulang, melalui teknik pencitraan menggunakan radiofarmaka. Beberapa radiofarmaka yang digunakan untuk deteksi dini kanker tulang berbasis senyawa fosfonat yaitu ^{99m}Tc -MDP (medronat), ^{99m}Tc -aminoalkil-bifosfonat (^{99m}Tc -ABP), ^{99m}Tc -HEDP (etidronat) dan ^{99m}Tc -CTMP [4,5]. Adapun radiofarmaka yang dikembangkan untuk tujuan terapi paliatif diantaranya adalah $^{89}\text{SrCl}_2$, ^{153}Sm -EDTMP, ^{186}Re -HEDP, ^{117m}Sn -DTPA, ^{166}Ho -EDTMP, ^{177}Lu -EDTMP dan ^{175}Yb -EDTMP [6-8].

Radiofarmaka yang digunakan dimaksudkan sebagai terapi alternatif untuk mengatasi rasa nyeri yang hebat pada tulang. Seringkali senyawa yang digunakan untuk terapi analog dengan senyawa yang digunakan untuk diagnosis, hanya saja radionuklida yang digunakan berbeda. Untuk tujuan diagnosis digunakan radionuklida pemancar γ , sedangkan untuk tujuan terapi digunakan radionuklida pemancar β . Radiofarmaka tertentu diberikan secara oral ataupun injeksi, dapat terakumulasi pada tulang, sehingga dapat memberikan radiasi yang sistematis dengan pemanfaatan radioisotop pemancar β . Radionuklida yang biasa digunakan untuk diagnosis adalah teknesium-99m (^{99m}Tc) yang merupakan pemancar γ , sedangkan untuk terapi diantaranya adalah renium-186/188

($^{186/188}\text{Re}$), karena radionuklida ini merupakan pemancar β . Energi β yang dipancarkan oleh isotop tersebut dapat menghalangi pertumbuhan sel-sel kanker, bahkan akan merusak sel-sel kanker tersebut sekaligus mengurangi rasa sakit yang dirasakan oleh penderita.

Pemilihan ^{186}Re sebagai radionuklida yang digunakan dalam penelitian ini karena renium berada dalam 1 golongan dengan teknesium di dalam sistem periodik, sehingga memiliki sifat yang mirip. Kemiripan sifat fisiknya yaitu pada ukuran, bentuk, momen dipol, muatan formal, lipofilisitas dll. Selain sifat fisika, terdapat beberapa sifat kimia yang mirip dari kedua unsur ini, salah satunya adalah struktur kimia. Namun di samping kemiripan yang terdapat dari kedua unsur itu juga ada perbedaan secara kimia, yaitu potensial redoks yang berbeda. Renium lebih sukar untuk direduksi dibandingkan dengan teknesium. Selain potensial redoks yang berbeda juga bilangan koordinasi yang berbeda antara renium dan teknesium [9].

^{186}Re memiliki energi (E) maksimum 1,07 MeV (92%), E_γ 137 KeV (9%) dan waktu paro 89,3 jam. Radionuklida ini digunakan untuk terapi paliatif kanker tulang metastase dalam bentuk kompleks dengan senyawa fosfonat. Senyawa fosfonat yang digunakan dalam penelitian ini adalah Siklotetraaminotetrametilen fosfonat (CTMP). Senyawa ini telah berhasil di sintesis di laboratorium sintesis senyawa bertanda PTNBR.

Sintesis senyawa bertanda ^{186}Re -Siklotetraaminotetrametilen fosfonat (^{186}Re -CTMP) dilakukan dengan metode sintesis kimia secara langsung. Metode yang digunakan dalam penandaan ini mengacu pada penandaan senyawa fosfonat CTMP dengan menggunakan radionuklida teknesium-99m. Parameter yang berperan dalam reaksi ini seperti faktor jumlah dan jenis reduktor, jumlah ligan, keasaman (pH), waktu dan suhu inkubasi.

2. TATAKERJA

2.1 Bahan dan Peralatan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah 1,4,8,11-tetraazasiklotetradesil-1,4,8,11-tetrametilen fosfonat (CTMP) yang disintesis secara *in-house* di PTNBR, SnCl_2 (E. Merck), NaHCO_3 (E. Merck) dan NaH_2CO_3 (E. Merck), larutan NaCl fisiologis steril (IPHA), aquabidest steril (IPHA), aseton (E. Merck), Re-186 dibuat melalui proses iradiasi Renium-185 yang diperkaya 94% di Pusat Reaktor Serba Guna

(PRSG) G A Siwabessy - Serpong dan diproses di Pusat Radioisotop dan Radiofarmaka (PRR) - Serpong. Kertas pH Universal (E. Merck) dan kertas kromatografi Whatman 3MM.

Peralatan yang digunakan terdiri dari tabung reaksi, vial 12 mL, vortex-mixer (Retcsh), jarum suntik sekali pakai (Terumo), pencacah gamma saluran tunggal (Ortec), *Dose Calibrator* (Victoreen), pemanas dengan stirrer (Nouva II), seperangkat alat kromatografi kertas, timbangan analitis (Metler Toledo), pipet mikro (Eppendorf) dan alat-alat gelas lainnya.

2.2 Metodologi

2.2.1 Penentuan kemurnian radiokimia

Kemurnian radiokimia ditentukan dengan metode kromatografi kertas menaik. Fase diam berupa kertas kromatografi Whatman 3MM dengan ukuran 1x12 cm, setiap satu cm ditandai dengan pensil dan diberi nomor -1 sampai dengan 10. Larutan ^{186}Re -CTMP ditotolkan pada titik nol, kemudian dikromatografi secara menaik dengan dua macam fase gerak yaitu NaCl fisiologis dan aseton hingga skala 10. Fase gerak aseton digunakan untuk memisahkan pengotor $^{186}\text{ReO}_4$ bebas, sedangkan fase gerak NaCl fisiologis digunakan untuk memisahkan ^{186}Re -tereduksi bebas. Setelah elusi selesai, kertas kromatografi dikeringkan dan dipotong setiap 1 cm, setelah itu dicacah dengan menggunakan pencacah gamma saluran tunggal (SCA).

2.2.2 Optimasi pH penandaan untuk mendapatkan hasil penandaan optimal.

Ke dalam 5 buah vial yang masing-masing berisi 2 mg CTMP dalam 0,2 mL buffer karbonat pH 9,2, ditambahkan 800 μg SnCl_2 dalam HCl 0,1 N dan 25 μL $\text{Na}^{186}\text{ReO}_4$ (100-500 μCi). Total volume sediaan diatur menjadi 1 mL dengan pH larutan diatur bervariasi yaitu pH 2, 3, 4, 5 dan 6. Reaksi penandaan dilakukan dalam penangas air mendidih selama 30 menit. Hasil efisiensi penandaan yang diperoleh ditentukan kemurnian radiokimia menggunakan prosedur sebelumnya (2.2.1).

2.2.3 Optimasi reduktor SnCl_2 .

Ke dalam 5 buah vial yang masing-masing berisi 2 mg CTMP dalam 0,2 mL buffer karbonat pH 9,2, ditambahkan SnCl_2 dalam HCl 0,1 N dengan jumlah yang bervariasi yaitu 0,4; 0,6; 0,8; 1 dan 1,2 mg serta 25 μL $\text{Na}^{186}\text{ReO}_4$

(100-500 μCi). Total volume sediaan diatur menjadi 1 mL dengan pH larutan 2. Seluruh campuran dipanaskan dalam penangas air mendidih selama 30 menit. Hasil efisiensi penandaan yang diperoleh ditentukan kemurnian radiokimia menggunakan prosedur seperti yang tertera pada 2.2.1.

2.2.4 Optimasi jumlah ligan.

Ke dalam 4 buah vial yang masing-masing berisi 1,5; 2; 2,5 dan 3 mg CTMP dalam 0,2 mL buffer karbonat pH 9,2, ditambahkan 800 μg SnCl_2 dalam HCl 0,1 N dan 25 μL $\text{Na}^{186}\text{ReO}_4$ (100-500 μCi). Total volume sediaan diatur menjadi 1 mL dengan pH larutan 2. Seluruh campuran dipanaskan dalam penangas air mendidih selama 30 menit. Hasil efisiensi penandaan yang diperoleh ditentukan kemurnian radiokimia menggunakan prosedur yang tertera pada 2.2.1.

2.2.5 Optimasi waktu inkubasi.

Ke dalam vial yang berisi 2 mg CTMP dalam 0,2 mL buffer karbonat pH 9,2, ditambahkan 800 μg SnCl_2 dalam HCl 0,1 N dan 25 μL $\text{Na}^{186}\text{ReO}_4$ (100-500 μCi). Total volume sediaan diatur menjadi 1 mL dengan pH larutan 2. Seluruh campuran dipanaskan dalam penangas air mendidih dengan waktu yang bervariasi yaitu selama 30, 45, 60 dan 75 menit. Setiap interval waktu tersebut terhadap sediaan itu ditentukan efisiensi penandaannya dengan metode seperti tertera pada 2.2.1

2.2.6 Stabilitas sediaan ^{186}Re -CTMP pada berbagai pH penyimpanan

Sediaan ^{186}Re -CTMP setelah penandaan kemudian diatur pH 2, 4, 7 dan disimpan pada temperatur kamar. Pada waktu-waktu tertentu (0, 1, 2, 3, 4, 5 dan 6 jam), cuplikan sediaan diambil dan dilakukan pengujian kemurnian radiokimia sesuai prosedur 2.2.1.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

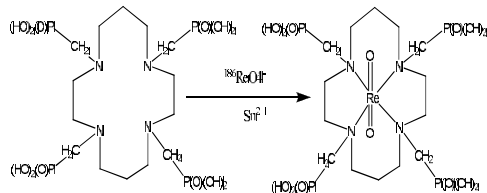
Radiofarmaka untuk terapi paliatif metastasis kanker tulang pada penelitian ini diperoleh dengan cara menandai senyawa fosfonat CTMP dengan radionuklida yang memancarkan radiasi β . Renium-186 dipilih sebagai radionuklida untuk penandaan CTMP mengacu pada penelitian Misyetti dkk (2008) [5] yang telah berhasil membuat sediaan CTMP bertanda teknesium-99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -CTMP) dengan

kemurnian radiokimia yang tinggi (>95%) untuk diagnosis kanker tulang.

Teknesium dan Rений merupakan dua unsur yang memiliki kemiripan sifat kimia karena merupakan unsur yang berasal dari golongan yang sama dalam sistem periodik. Tc dan Re sama-sama berada pada golongan transisi yang dapat berada pada beberapa tingkat oksidasi antara -1 sampai dengan +7, sehingga memungkinkan untuk membentuk kompleks dengan geometri dan bilangan koordinasi yang berbeda yaitu (I), (III), (IV), (V) dan (VII).

^{99m}Tc dan ^{186}Re sebagai radioaktif perunut (radiotracer), hanya tersedia dalam tingkat oksidasi (VII), yaitu $^{99m}\text{TcO}_4^-$ dan $^{186}\text{ReO}_4^-$ yang tidak reaktif untuk berikatan dengan ligan. Oleh karena itu untuk membentuk suatu kompleks maka bilangan oksidasi $^{186}\text{Re}/^{99m}\text{Tc}$ harus diturunkan dengan menggunakan reduktor. Reduktor yang biasa digunakan adalah SnCl_2 , HCl dan asam askorbat [10].

Menurut Misyetti (2011) [11], bentuk kompleks khelat CTMP dengan $^{99m}\text{Tc}/^{186}\text{Re}$ dapat dilihat pada Gambar 1. Penelitian sebelumnya memperlihatkan bahwa kompleks ^{99m}Tc -CTMP memiliki muatan negatif [12]. Kemungkinan yang sama akan terjadi juga untuk kompleks ^{186}Re -CTMP. Re pada tingkat oksidasi +5 akan bereaksi dengan CTMP.

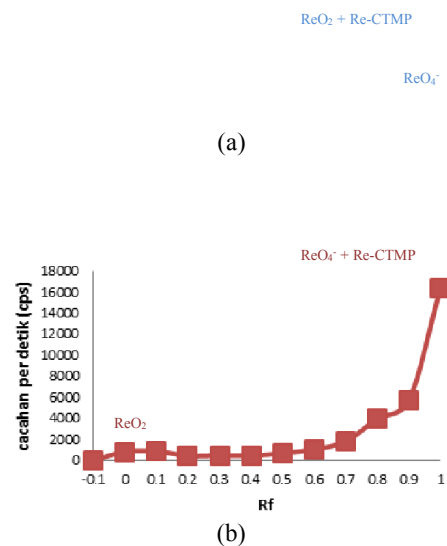


Gambar 1. Reaksi pembentukan kompleks ^{186}Re -CTMP

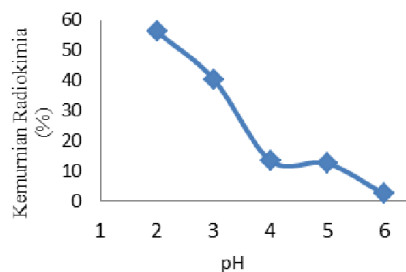
Reaksi tersebut selain menghasilkan ^{186}Re -CTMP juga $^{186}\text{ReO}_4^-$ sisa dan $^{186}\text{ReO}_2$ yang terbentuk sebagai hasil reduksi $^{186}\text{ReO}_4^-$ yang tidak bereaksi dengan CTMP. Oleh karena itu untuk memastikan bahwa pengotor radiokimia tersebut tidak mempengaruhi hasil terapi, maka proses penandaan harus menghasilkan ^{186}Re -CTMP dengan kemurnian radiokimia yang tinggi (>90%) [13]. Untuk menganalisis ^{186}Re -CTMP yang terbentuk, maka digunakan metode kromatografi kertas menaik menggunakan fase gerak NaCl 0,9% dan aseton. Fase gerak NaCl fisiologis (NaCl 0,9%) dengan fase diam Whatman 3MM digunakan untuk memisahkan $^{186}\text{ReO}_2$ ($R_f=0$) dari ^{186}Re -CTMP/ $^{186}\text{ReO}_4^-$ (R_f

=1). Sedangkan sistem kromatografi menggunakan dengan menggunakan fase diam yang sama dan fase gerak aseton dapat memisahkan $^{186}\text{ReO}_4^-$ ($R_f=1$) dari ^{186}Re -CTMP/ $^{186}\text{ReO}_2$ ($R_f=0$). Grafik dapat dilihat pada Gambar 2.

Beberapa parameter yang berpengaruh agar mendapatkan hasil yang optimal pada pembuatan kompleks ^{186}Re -CTMP, diantaranya adalah pH penandaan, jumlah reduktor (SnCl_2) yang digunakan, jumlah ligan (CTMP) serta waktu inkubasi.

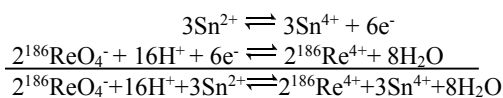


Gambar 2. Radiokromatogram ^{186}Re -CTMP: (a) pada fase gerak aseton; (b) pada fase gerak NaCl fisiologis

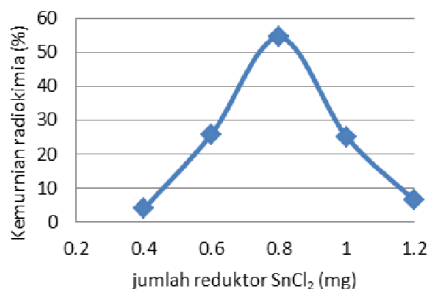


Gambar 3. Optimasi pH pada penandaan ^{186}Re -CTMP

Pada Gambar 3, dapat dilihat bahwa pH optimum pembentukan kompleks khelat $^{186}\text{Re-CTMP}$ terjadi pada pH 2. Rений-186 memiliki potensial reduksi yang lebih rendah dibandingkan teknesium-99m, sehingga lebih sukar tereduksi pada kondisi yang sama. Oleh karena itu dibutuhkan reduktor yang memiliki kekuatan reduksi lebih kuat. SnCl_2 akan bekerja optimal sebagai reduktor pada pH yang lebih rendah (suasana asam) membentuk ion Sn(II) yang dapat mereduksi $^{186}\text{Re(VII)}$ menjadi $^{186}\text{Re(IV)}$ untuk selanjutnya bereaksi dengan CTMP membentuk $^{186}\text{Re-CTMP}$. Hal inilah yang menyebabkan pembentukan kompleks $^{186}\text{Re-CTMP}$ akan lebih mudah terjadi pada pH asam (pH 2) dengan kemurnian radiokimia yang lebih baik dibandingkan pH yang lebih tinggi. Parameter lain yang berpengaruh terhadap pembentukan kompleks khelat $^{186}\text{Re-CTMP}$ adalah jumlah SnCl_2 sebagai reduktor. Reaksi yang terjadi menganalogikan reaksi reduksi yang terjadi pada $^{99\text{m}}\text{Tc}$ [14] dimana Sn(II) akan mereduksi $^{186}\text{Re(VII)}$ menjadi $^{186}\text{Re(IV)}$ dengan reaksi sebagai berikut :



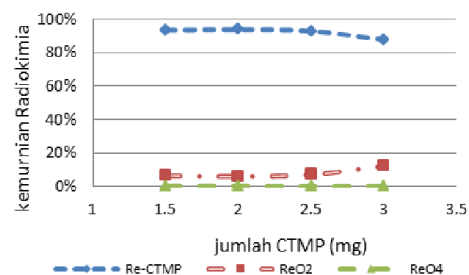
Jumlah Sn(II) yang terlibat di dalam reaksi harus optimal agar hasil pembentukan kompleks $^{186}\text{Re-CTMP}$ tidak dipengaruhi oleh pengotor $^{186}\text{ReO}_4^-$ dan $^{186}\text{ReO}_2$. Semakin sedikit jumlah Sn yang digunakan, maka kemungkinan pengotor $^{186}\text{ReO}_4^-$ yang belum tereduksi dan masih terdapat didalam sediaan juga semakin banyak, sebaliknya, semakin banyak jumlah Sn (II) yang digunakan maka semakin banyak pula $^{186}\text{ReO}_2$ yang terbentuk karena adanya kelebihan reduktor Sn(II) yang akan menjadikan ^{186}Re tidak dapat bereaksi dengan CTMP, melainkan membentuk koloidal $^{186}\text{ReO}_2$ atau bentuk ^{186}Re tereduksi lainnya.



Gambar 4. Optimasi jumlah SnCl_2

Pada Gambar 4. Terlihat bahwa jumlah optimal pembentukan kompleks khelat $^{186}\text{Re-CTMP}$ didapat pada jumlah SnCl_2 sebanyak 800 μg .

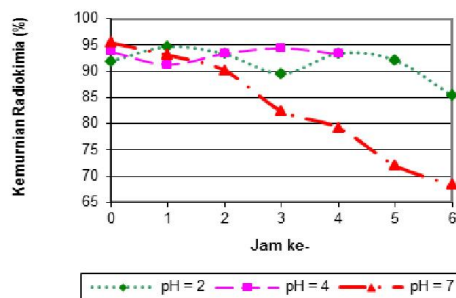
Setelah didapat jumlah SnCl_2 yang optimal untuk mendapatkan hasil kemurnian radiokimia maksimal, maka dilakukan optimasi jumlah ligan CTMP. Pada Gambar 5, terlihat jumlah CTMP yang menghasilkan nilai kemurnian radiokimia paling tinggi ($93,81 \pm 0,4 \%$) adalah 2 mg. Untuk jumlah CTMP yang lebih besar, nilai kemurnian radiokimia turun menjadi $<90\%$. Nilai pengotor $^{186}\text{ReO}_2$ pada jumlah CTMP yang lebih besar dari 2,5 mg menjadi lebih besar ($>10\%$). Pada kondisi pH yang asam, dengan volume sediaan yang sama maka jumlah CTMP $> 2,5$ mg sudah mendekati titik jenuh sehingga reaksi antara CTMP dengan ^{186}Re tidak optimal.



Gambar 5. Variasi jumlah ligan CTMP

Pada penggunaannya sebagai radiofarmaka, sediaan akan diberikan melalui injeksi, oleh karena itu perlu diperhatikan juga syarat-syarat yang diperlukan untuk sediaan injeksi. Menurut Pharmaceutical Codex [15], salah satu syarat sediaan injeksi adalah pH sediaan antara 4-10,5. Sediaan $^{186}\text{Re-CTMP}$ yang diperoleh berada pada pH 2, oleh karena itu stabilitas sediaan setelah kompleks $^{186}\text{Re-CTMP}$ terbentuk dikaji dengan pengaturan pH setelah penandaan agar menghindari terjadinya kemolisis pada darah yang menyebabkan rasa sakit pada saat penyuntikan (biasa terjadi pada sediaan dengan pH rendah), atau kerusakan jaringan untuk sediaan dengan pH tinggi. Hasil stabilitas sediaan pada beberapa kondisi pH dapat dilihat pada Gambar 6. Dari hasil tersebut dapat terlihat bahwa pada pH 2 dan 4, sediaan masih dapat bertahan dengan kemurnian radiokimia $>90\%$ hingga 4 jam, sedangkan pada pH 7, sediaan hanya bertahan selama 1 jam. Berdasarkan hasil tersebut, pada aplikasinya sediaan dapat digunakan pada pH 4 agar proses pemberian sediaan melalui jalur injeksi tidak menimbulkan

rasa sakit pada penderita dan dapat bertahan selama 4 jam.



Gambar 6. Pengaruh pH terhadap stabilitas.

4. KESIMPULAN.

Penandaan CTMP dengan Re-186 membentuk kompleks $^{186}\text{Re-CTMP}$ telah berhasil untuk dilakukan dengan memperoleh nilai kemurnian radiokimia yang optimal sebesar $93,81 \pm 0,4 \%$ adalah dengan komposisi reduktor SnCl_2 sebanyak $800 \mu\text{g}$, CTMP 2 mg, kondisi reaksi pH 2 dan waktu inkubasi 45 menit pada penangas air mendidih. Sediaan ini stabil dengan kemurnian radiokimia $>90\%$ pada pH 2 dan 4 hingga 4 jam penyimpanan pada suhu kamar.

5. UCAPAN TERIMAKASIH

Ucapan terimakasih kami sampaikan kepada ibu Martalena, Bapak Abidin, Bapak Subur dan rekan-rekan yang lain di PRR-Serpong yang sudah berkontribusi dalam irradiasi dan pemrosesan renium-186

6. DAFTAR PUSTAKA

1. PUSAT KOMUNIKASI PUBLIK, SEKJEN KEMENKES RI, (27 Mei 2012). Jika Tidak Dikendalikan 26 Juta Orang di Dunia Menderita Kanker. [Online] Diunduh dari : www.depkes.go.id/index.php/berita/pressrelease/1060-jika-tidak-dikendalikan-26-juta-orang-di-dunia-menderita-kanker-.html
2. NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI), AT THE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH (28 Mei 2013) Metastatic Cancer. [Online] Diunduh dari : <http://www.cancer.gov/>
3. INDONESIA. KEMENTERIAN KESEHATAN. PUSAT DATA DAN INFORMASI (2012)., Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2011., Jakarta, Kementerian Kesehatan RI. 2011
4. C. A. MURPHY, L.M. ALAFORT, C.E. MONTOYA-MOLINA, J. SEPULVEDA -MENDEZ (1997), Radiopharmacokinetic data for $^{99\text{m}}\text{Tc-ABP}$. A new radiopharmaceuticals for bone scanning: comparison with $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$. Nucl Med.Biol, 7(24), 27-33
5. MISYETTI, I. DARUWATI (2008), Penandaan CTMP dengan Teknesium-99m untuk Radiofarmaka Penyidik Kanker Tulang. Jurnal Sains dan Teknologi Nuklir Indonesia, Vol IX. No.2, Agustus 2008 (79-88)
6. TASKAR NP, BRATAKI M., DIVGI CR (2004). Radiopharmaceutical therapy for palliation of bone pain from osteous metastases. J. Nucl. Med 2004; 45(8):1358-65
7. UNNI P.R., KOTHARI K., PILLIAI M.R.A., (2001). Radiochemical Processing of Radionuclides (^{105}Rh , ^{166}Ho , ^{153}Sm , ^{186}Re and ^{188}Re) for targeted radiotherapy. In: Therapeutic applications of radiopharmaceuticals. Proceedings of an International Seminar; 199 Jan 18-22; Hyderabad, India. Vienna: IAEA; 2001. P.90-98
8. AZIZ A. (2009) Penandaan Ligan Etilendiamintetrametilen fosfonat (EDTMP) dengan radionuklida ^{175}Yb . Jurnal Sains dan Teknologi Nuklir Indonesia, Volume X. No.1, Februari 2009. p.25-36
9. MARINO N., GIULIANO B., ULDERICO M. (1990). Technetium and Rhenium in Chemistry and Nuclear Medicine 3. Cortina international-Verona, Raven Press/New York.
10. DANOON S (2008). Structure activity relationship of octreotide analogues labeled with Rhenium and Technetium-99m. Dissertation. Faculty of the Graduate School University of Missouri, July 2008.
11. MISYETTI, ISTI D., HAFIZ, T.A., SRIYANI, M.E. (2011) Perbandingan Pembentukan Kompleks Khelat $^{186}\text{Re-CTMP}$ dan $^{99\text{m}}\text{Tc-CTMP}$. Prosiding Seminar Nasional Himpunan Kimia Indonesia tahun 2011. Universitas Riau, Pekanbaru 18-19 Juli 2011. 568-576.

12. **ISTI D., MISYETTI, MAULA E.S., TEGUH H.,** (2009). Penentuan Siklam sebagai Impurity dalam Senyawa Bertanda ^{99m}Tc -CTMP Menggunakan Metode Radioelektroforesis. Prosiding Seminar Nasional Sains dan Teknologi Nuklir, Bandung, 3 Juni 2009.
13. **UNITED STATE PHARMACOPEIA.,** 2002., available: <http://nuclearpharmacy.uams.edu/procl.htm>
14. **GOPAL B. S.** (2004). Fundamental of Nuclear Pharmacy. 5th ed. Cleveland, USA: Springer; 2004.
15. **WALTER L.,** (1994). The Pharmaceutical Codex, Principle and Practice of Pharmaceuticals, 12nd ed, part 1.

DISKUSI

Azmairit Aziz

Penelitian ini pernah dilakukan di India, apakah mengacu ke sana? Berapa % kemurnian radiokimia dan pH nya?

Maula Eka Sriyani

Untuk % kemurnian radiokimia dan pH sama. Perbedaan di pada pH, pH dinaikan agar nilainya sesuai dengan ketentuan untuk injeksi.