

---

## MODIFIKASI METODE SINTESIS GADOLINIUM DIETILENTRIAMINPENTAASETAT SEBAGAI SENYAWA PENGONTRAS MAGNETIC RESONANCE IMAGING

Retna Putri Fauzia\*, Abdul Mutalib, Ukun M. S. Sodjanaatmadja, Anni Anggraeni, Husein H. Bahti

Departemen Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Padjadjaran,  
Jalan Raya Bandung-Sumedang Km.21, Jatinangor, Sumedang 45363

\*Email: [retna.fauzia@unpad.ac.id](mailto:retna.fauzia@unpad.ac.id)

---

**Abstrak:** *Magnetic Resonance Imaging (MRI)* telah menjadi salah satu teknik yang paling baik dalam diagnosa medis. Pada alat MRI diperlukan suatu *contrast agent* untuk meningkatkan kontras visual antara jaringan normal dan berpenyakit. Salah satu *contrast agent* yang telah digunakan adalah Gd-DTPA. Pada saat ini, kebutuhan senyawa pengontras Gd-DTPA di Indonesia ini masih tergantung dari senyawa Gd-DTPA import dengan harga yang mahal. Tujuan penelitian ini adalah menentukan kondisi optimum hasil sintesis Gd-DTPA yang ekonomis dan layak pakai menggunakan metode sintesis yang sudah dimodifikasi. Metode penelitian yang digunakan adalah sintesis Gd-DTPA dari  $Gd_2O_3$  dan DTPA (1:1,1) dengan modifikasi metode sintesis menggunakan waktu refluks selama 1, 2 dan 3 jam dan masing-masing dilakukan sebanyak tiga kali. Kemurnian Gd-DTPA dari Gd bebas ditentukan dengan spektrofotometer sinar tampak, sedangkan kemurnian dari DTPA bebas ditentukan dengan titrasi kompleksometri. Kemudian Gd-DTPA dimurnikan dari Gd bebas melalui kromatografi pertukaran ion menggunakan resin Dowex 50W-X8. Gd-DTPA dikarakterisasi menggunakan spektrofotometer inframerah. Dari hasil penelitian diketahui bahwa modifikasi sintesis Gd-DTPA yang dilakukan menunjukkan waktu refluks optimum pada waktu 1 jam dengan rendemen sebesar 81,76%, hasil analisis menggunakan Spektrofotometer Visibel menunjukkan tidak terdeteksi adanya Gd bebas dan DTPA bebas pada Gd-DTPA hasil sintesis setelah pemurnian, hasil karakterisasi Gd-DTPA dengan spektrometer inframerah menunjukkan bahwa Gd-DTPA hasil sintesis identik dengan Gd-DTPA standar.

**Kata kunci:** *Gadolinium, Gd-DTPA, Magnetic Resonance Imaging*

**Abstract:** *Magnetic Resonance Imaging (MRI)* has become one of the most powerful techniques in early medical diagnostics. The use of MRI requires contrast agents, for increasing the visual contrast between normal and diseased tissues. The most common contrast agent for MRI is Gd-DTPA complex. Nowadays, the contrast agent of Gd-DTPA complex is provided through an import from several developed countries with an expensive price. The aim of this research is to determine optimum condition of preparation of Gd-DTPA complex which economical and can be used using modified synthesis. The used methodology is preparation Gd-DTPA complex from  $Gd_2O_3$  and DTPA (ratio 1:1,1) with modified synthesis metode using reflux times for 1, 2 and 3 hours and each of them was done three times. The purity of Gd-DTPA from free Gd is determined by Visible-spectrophotometer whereas free DTPA is determined by complexometry titration. Then Gd-DTPA purified from free Gd through cation exchange chromatography using Dowex 50W-X8 resin. The Identification of functional groups on Gd-DTPA complex is determined by infrared spectrophotometer. From this experiment result, can be conclude that the modified synthesis methode of Gd-DTPA complex has optimum reflux time at one hour with recovery 81,76%, analysis result showed that free Gd and free DTPA is undetected. Characterization result of Gd-DTPA with infrared spectrophotometer shows that Gd-DTPA complex from this research is identical with standard of Gd-DTPA.

**Keywords:** *Gadolinium, Gd-DTPA, Magnetic Resonance Imaging*

---

### PENDAHULUAN

Pada sepuluh tahun terakhir ini *Magnetic Resonance Imaging (MRI)* telah menjadi salah satu teknik yang paling baik dalam diagnosis medis. MRI ini digunakan secara luas dan telah mendorong pengembangan senyawa *pharmaceutical* yang disebut dengan *contrast agent*, yang dirancang pada alat MRI dalam rangka meningkatkan kontras visual antara jaringan normal dan berpenyakit atau untuk menunjukkan kerusakan organ-organ, misalnya

dalam mendeteksi penyakit kanker (Loreti & Bettmer, 2004).

Salah satu senyawa pengontras yang sering digunakan pada alat MRI adalah Gadolinium. Gadolinium (Gd) merupakan salah satu unsur paramagnetik sangat kuat yang merupakan persyaratan penting untuk senyawa pengontras. Senyawa kompleks gadolinium yang umum digunakan sebagai senyawa pengontras adalah Gadolinium (III) dietilentriaminpentaasetat (Gd-DTPA) dan telah direkomendasikan oleh *Food and*

Drug Agency (FDA) USA pada tahun 1988 dengan nama dagang *Magnevist* dan secara luas telah digunakan di berbagai negara di dunia (Gunawan dkk., 2006).

DTPA dapat menyumbangkan delapan pasang elektron bebas untuk berikatan secara kovalen koordinasi dengan logam yang akan membentuk suatu senyawa yang stabil (Volkov, 1997). Khelat dengan dietilentriaminpentaasetat (DTPA) dapat menghilangkan racun dari  $Gd^{3+}$ .

Senyawa kompleks Gd-DTPA memiliki kestabilan kompleks yang tinggi, aman, dan juga memberikan beberapa efek samping yang ringan seperti sakit kepala, mual, seperti terbakar pada daerah penyuntikan dan efek yang jarang sekali terjadi adalah reaksi alergi. Hasil beberapa penelitian menunjukkan bahwa Gd-DTPA dilaporkan beberapa kali lebih aman bila dibandingkan dengan senyawa kontras golongan indium (Gunawan dkk., 2006).

Gd-DTPA dengan waktu relaksasinya yang tinggi, mempunyai kestabilan tinggi dan sifatnya racunnya rendah telah ditetapkan sebagai suatu senyawa pengontras pada alat MRI. Gd-DTPA sebagai suatu *contrast agent* sangat aman untuk tubuh karena dapat terdistribusi dalam cairan ekstraseluler dan tereliminasi melalui *glomerular filtration* dalam ginjal serta dapat dibersihkan dari darah dua kali lebih cepat dibandingkan kompleks gadolinium lainnya (Normann *et al.*, 2000). Penggunaan kompleks Gd-DTPA yang semakin luas dalam ilmu kesehatan menjadikan penggunaan kompleks Gd-DTPA menjadi sangat penting.

Gd-DTPA telah digunakan dalam bidang kesehatan sebagai suatu senyawa pengontras pada alat MRI untuk mendiagnosa berbagai penyakit. Gd-DTPA memiliki kestabilan termodinamika ( $\log KML > 20$ ) dan kestabilan kinetika yang cukup tinggi ( $\log Ksel > 7$ ). Oleh karena itu senyawa kompleks Gd-DTPA telah dapat memenuhi persyaratan keselamatan (Maulana dkk., 2008).

Walaupun senyawa kompleks Gd-DTPA mempunyai kestabilan yang cukup tinggi, tidak menutup kemungkinan proses pembentukan kompleks yang berjalan secara tidak sempurna. Sehingga masih terdapat gadolinium dalam keadaan bebas atau DTPA dalam keadaan bebas pada Gd-DTPA. Gadolinium bebas memiliki toksisitas yang cukup tinggi bila dimasukkan ke dalam tubuh (Barge *et al.*, 2006).

Saat ini, senyawa pengontras pada MRI yang digunakan di Indonesia masih diimport dari luar negeri, sehingga biaya yang dikeluarkan pasien untuk mendiagnosis penyakit dengan menggunakan alat ini sangatlah tinggi. Oleh karena itu, tidak semua kalangan masyarakat di Indonesia dapat menggunakan fasilitas diagnosis penyakit dengan alat MRI (Maskur dkk., 2003).

Maulana dkk. (2008) mengemukakan bahwa pembentukan kompleks Gd-DTPA dapat dilakukan dengan cara refluks, kemudian dikristalisasi dan

dimurnikan. Gadolinium (III) yang digunakan ialah dalam bentuk  $Gd_2O_3$ . Dalam penelitian tersebut, kompleks Gd-DTPA berhasil dibentuk, tetapi tidak ditentukan kemurnian dan rendemen Gd-DTPA yang dihasilkan. Penelitian lainnya yang dilakukan oleh Gunawan dkk., (2006) adalah membuat kompleks radiokimia  $^{153}Gd$ -DTPA menghasilkan kemurnian lebih besar dari 97%. Gadolinium (III) yang digunakan dalam penelitian tersebut adalah bentuk isotopnya, yaitu  $^{153}Gd$ .

Berdasarkan USP (2007) untuk penentuan Gd (III) bebas dalam Gd-DTPA sintesis digunakan metode spektrofotometri sinar tampak dengan indikator *xyleneol orange*. Sedangkan untuk penentuan DTPA bebas dalam Gd-DTPA sintesis digunakan metode titrasi kompleksometri.

Pada penelitian ini, akan dilakukan modifikasi metode sintesis Gd-DTPA dengan menggunakan perbandingan 1 : 1,1 dari gadolinium oksida dan dietilentriaminpentaasetat, sehingga akan diketahui apakah Gd-DTPA yang telah disintesis dapat digunakan sebagai senyawa pengontras pada alat MRI. Kemurnian Gd-DTPA dari Gd bebas yang bersifat racun dalam tubuh akan dianalisis dengan menggunakan spektrofotometer sinar tampak dan dari DTPA bebas akan menggunakan titrasi kompleksometri. Untuk menghilangkan Gd bebas pada Gd-DTPA akan dilakukan pemurnian dengan Kromatografi Penukar Ion. Kristal Gd-DTPA murni akan dikarakterisasi dan dicocokkan dengan Gd-DTPA standar.

## BAHAN DAN METODE

### Bahan

Bahan-bahan kimia yang digunakan pada penelitian adalah akuabides, asam asetat, asam klorida, dietilentriaminpentaasetat, etanol *p.a.*, gadolinium oksida, gadolinium klorida, kalium bromida, natrium asetat, natrium hidroksida, parafin, resin Dowex 50W-X8 dan *xyleneol orange*.

### Sintesis Gd-DTPA

Tiga perangkat alat refluks disiapkan, kemudian sebanyak  $Gd_2O_3$  ( $5 \times 10^{-3}$  mmol) ditimbang dan dimasukkan ke dalam masing-masing labu refluks dan masing-masing ditambahkan dengan DTPA ( $5,5 \times 10^{-3}$  mmol) (perbandingan 1:1,1). Setelah itu masing-masing campuran tersebut ditambahkan dengan akuabides kemudian direfluks masing-masing selama 1, 2 dan 3 jam di atas penangas minyak. Setelah itu larutan berwarna jernih dan didiamkan pada suhu ruang. Selanjutnya pH larutan tersebut diukur dengan pH meter, jika larutan bersifat asam, larutan ditambahkan Natrium hidroksida 3 N sedikit demi sedikit hingga mencapai pH 7-7,5. Larutan tersebut disaring dengan kertas saring. Selanjutnya, filtrat yang diperoleh direfluks kembali diatas penangas air dan ditambahkan etanol *p.a.* tetes demi tetes, selanjutnya larutan tersebut direfluks lagi selama 1 jam. Larutan didinginkan dan diaduk dengan

pengaduk magnet semalaman pada suhu ruang. Kemudian larutan diaduk lagi dengan pengaduk magnet didalam penangas es selama 1 jam hingga larutan berwarna putih. Larutan disimpan dalam lemari pendingin hingga filtrat dan endapan terpisah.

### Penentuan gadolinium (III) bebas dengan spektrofotometri sinar tampak

#### Penentuan panjang gelombang maksimum *xlenol orange*

Larutan *xlenol orange* 12,80 ppm diukur dengan menggunakan spektrofotometer sinar tampak pada panjang gelombang 400 nm sampai 700 nm. Panjang gelombang yang menunjukkan serapan maksimum dicatat sebagai panjang gelombang serapan maksimum *xlenol orange* (Barge *et al.*, 2006).

#### Pembuatan kurva kalibrasi gadolinium (III) bebas

Kurva kalibrasi gadolinium (III) bebas dibuat dengan empat variasi konsentrasi. Larutan standar gadolinium (III) 100,00 ppm dari  $GdCl_3 \cdot 6H_2O$  diencerkan menjadi empat larutan standar gadolinium (III) dengan konsentrasi 2,00; 3,00; 4,00; dan 5,00 ppm. Masing-masing sebanyak 0,2; 0,3; 0,4; dan 0,5 mL gadolinium (III) 100,00 ppm ditambahkan masing-masing sebanyak 2, 3, 4 dan 5 mL *xlenol orange* 40,00 ppm (gadolinium (III) : *xlenol orange* = 1 : 10).

Larutan standar yang telah dibuat tersebut selanjutnya diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum *xlenol orange* dengan spektrofotometer sinar tampak sebanyak lima kali. Selanjutnya kurva kalibrasi gadolinium (III) bebas dibuat dari data yang diperoleh sehingga diperoleh persamaan garisnya.

#### Penentuan gadolinium (III) bebas pada Gd-DTPA hasil sintesis

Gd-DTPA hasil sintesis (1, 2 dan 3 jam) diambil sebanyak 0,3 mL dan dilarutkan dengan buffer asetat pH 5,8 hingga 3 mL kemudian ditambahkan *xlenol orange* 40 ppm (1:10). Larutan ditambahkan buffer asetat pH 5,8 hingga tanda batas dalam labu ukur. Kemudian larutan tersebut diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum *xlenol orange*.

### Pemurnian Gd-DTPA hasil sintesis dengan kromatografi penukar kation

#### Pemurnian kristal Gd-DTPA hasil sintesis

Laju alir kolom diatur menggunakan fase gerak buffer asetat 0,0001 M pH 5. Gd-DTPA hasil sintesis dilarutkan dalam buffer asetat 0,0001 M pH 5. Sampel dielusi ke dalam kolom dengan fase gerak buffer asetat 0,0001 M pH 5. Fraksionasi dilakukan mulai dari prafaksi sebanyak 2 buah tabung dan fraksinya sendiri sebanyak 10 buah tabung.

### Analisis fraksi menggunakan Spektrofotometer Sinar Tampak

Fraksi-fraksi hasil pemurnian dengan kromatografi kolom dipipet sebanyak 0,3 mL kedalam labu ukur 10 mL dan ditambahkan larutan *xlenol orange* 40,00 ppm (1:10), selanjutnya larutan ditambahkan buffer asetat pH 5,8 hingga tanda batas.

Larutan tersebut diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum *xlenol orange* sebanyak lima kali menggunakan Spektrofotometer Sinar Tampak.

#### Penentuan rendemen Gd-DTPA murni

Fraksi – fraksi Gd-DTPA hasil pemurnian dengan Kromatografi Kolom dipindahkan kedalam tabung *ependorf*, setelah itu diliofilisasi dengan menggunakan alat *freeze dryer*, lalu padatan yang dihasilkan ditimbang dan dihitung rendemennya.

### Identifikasi gugus fungsi menggunakan spektrofotometer infra merah

Kristal Gd-DTPA hasil *freeze-dryer* (1, 2 dan 3 jam) dicampurkan dengan kalium bromida (1:4). Setelah itu campuran dioven pada suhu 100°C dan *divacuum* hingga kering. Selanjutnya campuran digerus didalam mortar agate dan diambil secukupnya untuk dibuat pellet menggunakan penekan hidrolik (pellet yang baik harus sebening kaca). Setelah itu dimasukkan ke dalam sampel kompartemen untuk diidentifikasi menggunakan spektrofotometer inframerah sesuai petunjuk penggunaan alat.

### Penentuan parameter metode analitik metode sintesis

#### Penentuan ketepatan dan kecermatan

Penentuan kecermatan, setiap percobaan reflus dilakukan replikasi sehingga nilai standar deviasi bisa dihitung dengan persamaan:

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n-1}} \dots (1)$$

Koefisien varian dapat dihitung dengan persamaan:

$$KV = \frac{Sb}{x} \times 100\% \dots (2)$$

Selanjutnya dilakukan perhitungan uji-F dengan tingkat kepercayaan 95% dilakukan secara manual menggunakan statistik uji-F

Selanjutnya penentuan akurasi dilakukan perolehan rendemen untuk masing-masing waktu reflus dibandingkan dengan perolehan kristal secara teoritis menggunakan rumus kesalahan relatif dengan persamaan:

$$Er = \frac{Xa - Xb}{Xb} \times 100\% \dots (3)$$

Perhitungan menggunakan uji-F:

$H_0$  adalah tidak terdapat perbedaan yang signifikan  
 $H_1$  adalah terdapat perbedaan yang signifikan

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Kompleksasi Gd-DTPA

Pada penelitian ini digunakan  $Gd_2O_3$  sebagai sumber ion gadolinium (III) karena akan dapat dihasilkan kemurnian yang relatif tinggi. Hal ini disebabkan sumber ion logam Gd (III) yang terdapat pada  $Gd_2O_3$  ini lebih banyak sehingga memungkinkan pembentukan kompleks akan semakin kuat dengan ligan yang akan dihelatkan (dalam hal ini DTPA). Sedangkan apabila digunakan  $GdCl_3$ ,  $GdCl_3$  memiliki sumber ion logam Gd yang lebih sedikit dibandingkan  $Gd_2O_3$  dan ada pengaruh dari logam Cl yang terikat pada  $GdCl_3$  ini sehingga ikatannya akan relatif lemah dengan ligan DTPA, sehingga dihasilkan rendemen yang relatif lebih rendah. Gambar 1. Menunjukkan dugaan struktur Gd-DTPA.

Pada penelitian ini, untuk melakukan sintesis Gd-DTPA digunakan perbandingan antara  $Gd_2O_3$  dan DTPA sebesar 1 : 1,1, hal ini dilakukan karena pada penelitian sebelumnya telah dilakukan proses pembentukan kompleks Gd-DTPA dengan perbandingan  $Gd_2O_3$  dan DTPA sebesar 1 : 2 (Gries *et al.*, 1990) (Maulana dkk., 2007). Pada semua penelitian ini dihasilkan Gd-DTPA dengan rendemen yang cukup besar dan mengacu pada hukum kesetimbangan kimia dimana reaksi akan berjalan lebih ke kanan (ke arah produk) apabila salah satu senyawa dibuat berlebih daripada senyawa lainnya, untuk itu dalam sintesis ini DTPA dibuat berlebih agar reaksi bisa berjalan lebih ke kanan, sehingga rendemen Gd-DTPA yang dihasilkan akan semakin banyak, apabila  $Gd_2O_3$  yang dibuat berlebih hal ini tidak dilakukan, karena dikhawatirkan Gd dalam bentuk bebas ( $Gd^{3+}$ ) yang tidak terkomplekskan akan semakin banyak dan  $Gd^{3+}$  ini sangat bersifat racun bila nanti dimasukkan ke dalam tubuh, sehingga bisa merusak fungsi-fungsi organ di dalam tubuh.

Selanjutnya masing-masing ditambahkan dengan 180 mL akuabides sebagai pelarut. Selanjutnya campuran direfluks hingga suhu konstan

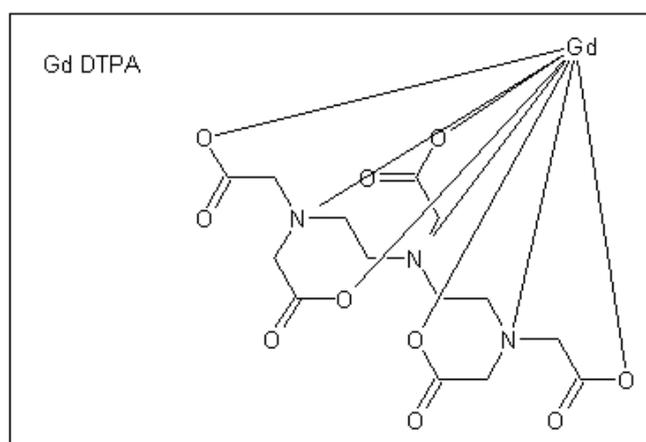
di atas penangas minyak, hal ini dilakukan untuk mempercepat menuju suhu konstan agar reaksi terjadi.

Proses refluks dilakukan sebanyak tiga kali untuk masing-masing waktu refluks 1, 2 dan 3 jam. Hal ini dilakukan untuk mengetahui waktu optimum dari proses pembentukan kompleks Gd-DTPA dan untuk mengetahui nilai ketepatan maupun kecermatan dari masing-masing waktu refluks karena dilakukan pada waktu dan kondisi yang sama dengan cara menghitung simpangan baku dari masing-masing waktu refluks.

Setelah proses refluks selesai larutan akan berwarna jernih, ini menandakan proses kompleksasi Gd-DTPA telah terbentuk dan reaksi berjalan sempurna, selanjutnya larutan diambil 0,5 mL dan diencerkan dengan akuabides untuk dianalisis lebih lanjut dengan spektrofotometri sinar tampak untuk dihitung konsentrasi gadolinium bebas yang tidak terkompleksasi.

Selanjutnya larutan didiamkan pada suhu ruang. pH masing-masing larutan diukur dengan pH-meter, dan larutan dinetralisasi dengan penambahan NaOH 3 N hingga pH 7-7,5. Setelah itu larutan disaring hingga untuk mendapatkan filtrat 1 dan endapan 1. Endapan 1 yang didapatkan hanya sedikit, kemungkinan endapan ini dapat berasal dari bahan baku yang belum bereaksi secara sempurna. Untuk tahap selanjutnya digunakan filtrat 1 saja.

Selanjutnya filtrat 1 ini direfluks lagi menggunakan penangas air dan ditambahkan tetes demi tetes etanol *p.a.* hingga 40 mL. Hal ini dilakukan untuk proses rekristalisasi, untuk menghilangkan pengotor-pengotor yang kemungkinan ada selama proses sintesis. Selanjutnya direfluks lagi selama satu jam. Setelah itu diaduk dengan pengaduk magnet selama satu malam, dan diaduk lagi selama satu jam di atas penangas es untuk memberikan waktu dalam proses pembentukan kristal Gd-DTPA.



**Gambar 1.** Dugaan struktur Gd-DTPA

Proses pembentukan kristal yang baik tergantung dua hal, yaitu pada laju pembentukan inti kristal, dan laju pertumbuhan kristal. Laju pembentukan inti ini dapat dinyatakan dengan jumlah inti yang terbentuk dalam satuan waktu. Sedangkan laju pertumbuhan kristal merupakan faktor lainnya yang mempengaruhi ukuran kristal yang terbentuk selama pengendapan berlangsung (Svehla, 1990).

Larutan disimpan selama 3 minggu untuk memberikan waktu proses pembentukan kristal, setelah itu filtrat dan endapan disaring, sehingga akan didapat filtrat 2 dan endapan 2. Endapan ini dicuci dengan etanol *p.a.* dingin, karena kompleks Gd-DTPA memiliki kelarutan yang rendah pada kondisi dingin. Endapan 2 disimpan dalam desikator untuk menarik molekul-molekul air yang masih ada pada Gd-DTPA hasil sintesis.

Tabel 1. menunjukkan hasil kristal Gd-DTPA untuk masing-masing waktu refluks sebanyak tiga perlakuan dengan waktu pendiaman endapan selama 3 minggu. Waktu refluks satu jam menunjukkan waktu refluks yang optimum, karena didapatkan rata-rata jumlah kristal yang paling banyak dibandingkan waktu refluks lainnya.

Selanjutnya untuk filtrat 2 disimpan dalam lemari pendingin lagi selama 9 minggu untuk memberikan kesempatan pembentukan kristal yang mungkin saja belum terbentuk selama 3 minggu, setelah terbentuk endapan 3, hal yang sama dilakukan seperti perlakuan untuk endapan 2. Tabel 2. menunjukkan hasil rekristalisasi Gd-DTPA setelah pendiaman filtrat selama 9 minggu.

Tabel 2. menunjukkan berat kristal Gd-DTPA untuk masing-masing waktu refluks sebanyak tiga perlakuan dengan total waktu pendiaman endapan dan filtrat adalah selama 12 minggu. Terlihat bahwa waktu refluks satu jam tetap memiliki jumlah kristal yang paling banyak, karena untuk waktu refluks 2 dan 3 jam tidak terjadi pertumbuhan kristal lagi setelah 3 minggu.

**Tabel 1.** Hasil kristalisasi Gd-DTPA setelah pendiaman endapan selama 3 minggu

Waktu (Jam)	Perlakuan	Berat Kristal Gd-DTPA (gram)	$\bar{x}$ (gram)
1	I	1.6922	1.6699
	II	1.6391	
	III	1.6783	
2	I	1.4530	1.4784
	II	1.5492	
	III	1.4329	
3	I	1.6030	1.5616
	II	1.5686	
	III	1.5132	

Namun jumlah kristal Gd-DTPA yang diperoleh dari waktu refluks 1 jam ini memiliki nilai yang cukup besar dari seharusnya kristal Gd-DTPA yang didapat (secara teoritis 2,753 gram), hal ini dikarenakan kemungkinan masih terdapatnya pengotor-pengotor seperti gadolinium bebas ataupun DTPA bebas dalam senyawa kompleks Gd-DTPA yang telah terbentuk yang akan dianalisis pada prosedur selanjutnya.

**Tabel 2.** Hasil rekristalisasi Gd-DTPA setelah pendiaman filtrat selama 9 minggu

Waktu (Jam)	Perlakuan	Berat Kristal Gd-DTPA (gram)	$\bar{x}$ (gram)
1	I	3.2318	3.2155
	II	3.2204	
	III	3.1943	
2	I	1.4530	1.4784
	II	1.5492	
	III	1.4329	
3	I	1.6030	1.5616
	II	1.5686	
	III	1.5132	

Dapat terlihat bahwa terdapat perbedaan yang cukup besar antara kristal Gd-DTPA dengan waktu refluks 1 jam yang terbentuk selama 3 minggu dan 12 minggu, sedangkan untuk kristal Gd-DTPA dengan waktu refluks 2 jam dan 3 jam tidak terdapat perbedaan karena keseluruhan kristal sudah terbentuk pada saat pendiaman endapan selama 3 minggu.

Dapat disimpulkan bahwa 1 jam adalah waktu yang optimum untuk proses pembentukan kristal Gd-DTPA, sedangkan pada waktu refluks 2 jam dan 3 jam ini, proses pembentukan kompleks Gd-DTPA tidak optimum karena reaksi yang berjalan secara bertahap ini memungkinkan pembentukan kristal Gd-DTPA tidak berjalan sempurna akibat terlalu lamanya waktu refluks yang digunakan, sehingga produk Gd-DTPA yang dihasilkan akan kembali lagi menjadi unsur-unsur penyusunnya, dalam hal ini  $Gd_2O_3$  dan DTPA.

### Penentuan konsentrasi gadolinium bebas dengan spektrofotometri sinar tampak

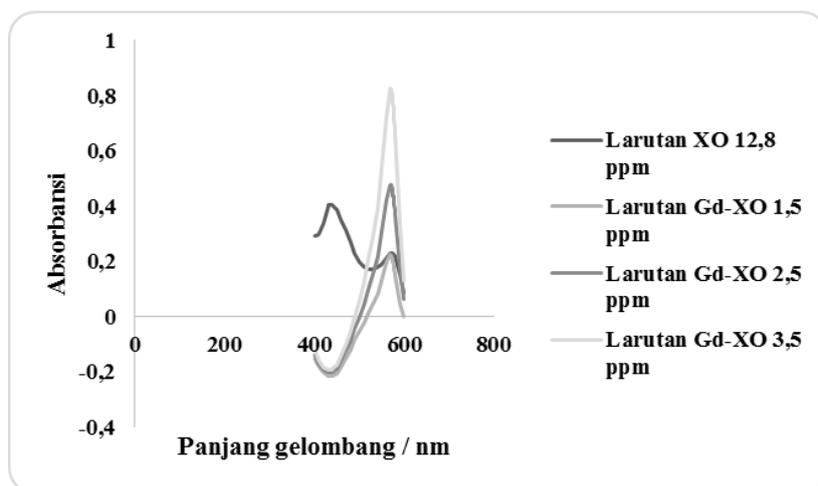
Tahapan kompleksasi yang tidak sempurna pada pembentukan kompleks Gd-DTPA mungkin saja terjadi, sehingga dapat mengakibatkan kehadiran ion logam gadolinium (III) bebas dan ligan DTPA bebas pada kompleks Gd-DTPA yang dapat mengganggu fungsi jaringan tubuh. Kehadiran gadolinium (III) bebas dan DTPA bebas pada kompleks Gd-DTPA dapat terjadi karena kinetiknya yang rendah, selain itu adanya donor atom di luar ikatan koordinasi dan adanya transmetalasi dari kompleks Gd-DTPA.

Untuk mengetahui keberadaan dari gadolinium bebas ini dapat dianalisis dengan menggunakan spektrofotometer sinar tampak, dengan menggunakan *xylenol orange* sebagai indikator. Kestabilan kompleks Gd-DTPA yang cukup tinggi ( $\text{Log } K > 20$ ) akan menyebabkan gadolinium yang tidak terkompleksasi dengan DTPA (Gd dalam bentuk bebas) berikatan dengan *xylenol orange* ( $\text{Log } K = 5,8$ ). Kehadiran gadolinium dalam bentuk bebas ini akan mengubah warna *xylenol orange* yang berwarna kuning menjadi berwarna violet (USP, 2007).

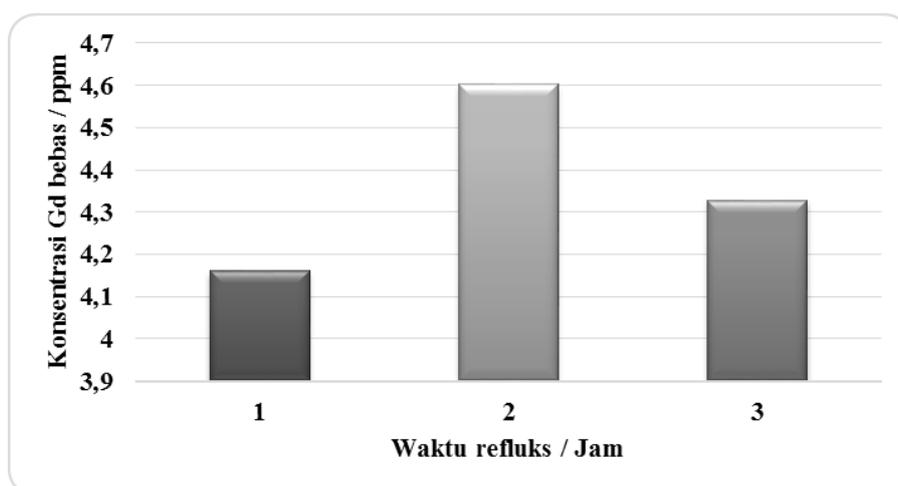
### Pembuatan kurva kalibrasi gadolinium (III) bebas

Pada pembuatan kurva kalibrasi ini digunakan larutan  $\text{GdCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  sebagai sumber ion  $\text{Gd}^{3+}$  yang akan berikatan dengan *xylenol orange* membentuk Gd-XO, hal ini dikarenakan  $\text{GdCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  mempunyai ikatan yang lebih lemah dibandingkan dengan kompleks Gd-XO, sehingga apabila *xylenol orange*

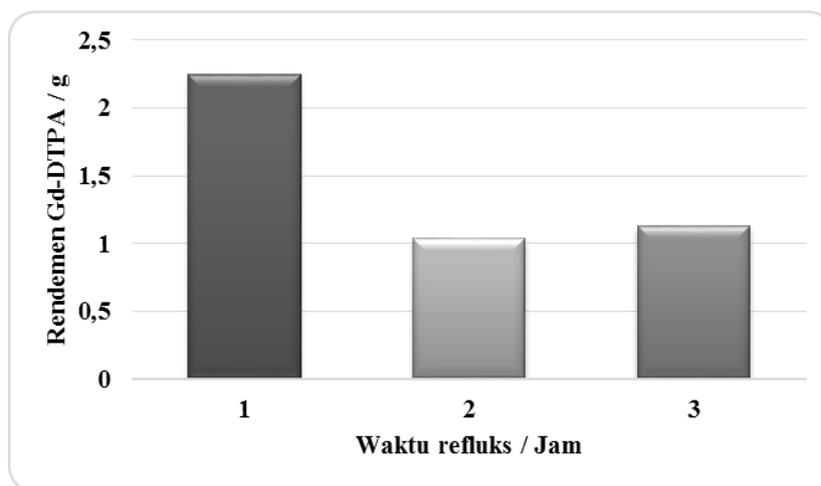
ditambahkan ke dalam larutan  $\text{GdCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , ion  $\text{Gd}^{3+}$  pada  $\text{GdCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  ini akan terikat pada *xylenol orange*, lalu akan diukur absorbansinya pada panjang gelombang 570 nm, hal ini dikarenakan, setelah dilakukan penambahan gadolinium pada beberapa konsentrasi intensitas panjang gelombang 436 nm menurun dengan bertambahnya konsentrasi gadolinium, sedangkan intensitas pada panjang gelombang 570 nm naik dengan bertambahnya konsentrasi gadolinium (Gambar 2). Hal ini menandakan bahwa pada panjang gelombang 436 nm terjadi efek hipokrom yaitu efek yang menyebabkan penurunan intensitas serapan diakibatkan oleh penurunan konsentrasi *xylenol orange* yang tidak terikat dengan gadolinium (III), sedangkan pada panjang gelombang 570 nm menunjukkan adanya efek hiperkrom yaitu efek yang menyebabkan kenaikan intensitas serapan yang disebabkan oleh bertambahnya konsentrasi *xylenol orange* yang terikat dengan gadolinium (Adivia, 2005).



Gambar 2. Pengaruh penambahan konsentrasi Gd (III) terhadap absorbansi *xylenol orange*.



Gambar 3. Penentuan konsentrasi  $\text{Gd}^{3+}$  pada Gd-DTPA hasil sintesis dengan spektrofotometri sinar tampak untuk masing-masing waktu refluks.



**Gambar 4.** Perolehan hasil kristalisasi Gd-DTPA setelah pemurnian dengan KPI untuk waktu refluks 1, 2 dan 3 jam.

#### Penentuan konsentrasi $Gd^{3+}$ dari Gd-DTPA hasil sintesis

Gambar 3. menunjukkan konsentrasi rata-rata Gd bebas yang terkandung pada Gd-DTPA hasil sintesis masing-masing waktu refluks. Terlihat bahwa pada waktu refluks 1 jam memiliki kandungan konsentrasi  $Gd^{3+}$  paling sedikit dibandingkan waktu refluks yang lain, hal ini dikarenakan reaksi pembentukan kompleks Gd-DTPA lebih sempurna dibandingkan waktu refluks yang lain, ditunjukkan dengan jumlah rendemen kristal Gd-DTPA yang paling banyak dibandingkan waktu refluks yang lain. Karena masih adanya gadolinium dalam bentuk bebas pada Gd-DTPA hasil sintesis untuk itu akan dilakukan metode pemurnian lanjut, sehingga Gd-DTPA hasil sintesis bisa digunakan sebagai senyawa pengontras dalam MRI yang aman, yaitu dengan Kromatografi Pertukaran Ion (KPI).

#### Pemurnian Gd-DTPA hasil sintesis dengan kromatografi pertukaran ion

Semakin tinggi kemurnian Gd-DTPA hasil sintesis, maka semakin layak untuk digunakan sebagai *contrast agent* dalam MRI. Oleh karena itu, pada penelitian ini Gd bebas maupun DTPA bebas harus diminimalisir keberadaannya pada Gd-DTPA hasil sintesis untuk mendapatkan kemurnian tinggi.

Setelah sebelumnya dilakukan analisis kualitatif maupun kuantitatif menggunakan indikator *xlenol orange* dan spektrofotometer sinar tampak, dapat disimpulkan bahwa Gd-DTPA hasil sintesis tidak terdeteksi mengandung DTPA bebas tetapi terdeteksi mengandung  $Gd^{3+}$ , dan Gd-DTPA yang masih mengandung Gd bebas ini sangat berbahaya karena sifatnya yang beracun dan menimbulkan efek samping- efek samping bila dimasukkan kedalam tubuh.

Oleh karena itu, untuk mendapatkan kemurnian yang tinggi dengan cara menghilangkan Gd bebas

dari Gd-DTPA hasil sintesis digunakan metode Kromatografi Pertukaran Ion (KPI) khususnya disini digunakan suatu matriks penukar kation untuk menahan Gd bebas sebagai kationnya, sehingga yang akan terelusi hanya Gd-DTPA saja. Pada proses KPI ini, digunakan resin Dowex 50W-X8 sebagai matriks penukar ion. Resin Dowex 50W-X8 adalah resin penukar kation yang kuat. Pemilihan resin Dowex 50W-X8 sebagai resin adalah karena dapat memisahkan unsur-unsur lantanida secara sempurna menggunakan buffer asetat pH 5,5 (Khopkar, 2003).

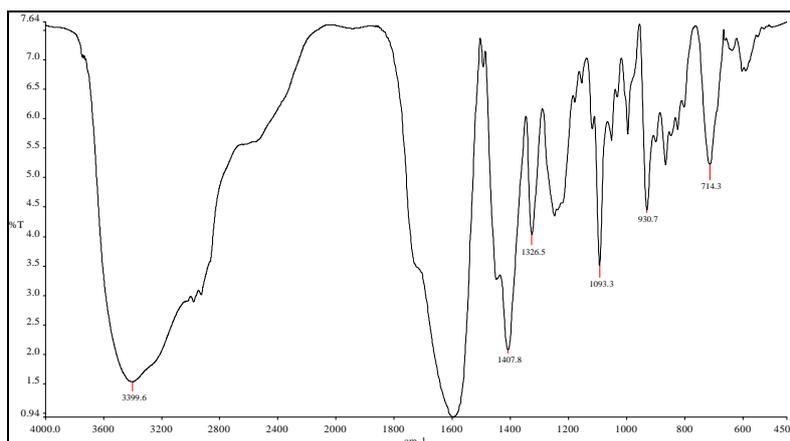
Pada penelitian ini digunakan resin penukar kation bersifat asam kuat, yaitu Dowex 50W-X8, yang mengandung gugusan  $-SO_3-H^+$ . Jenis resin yang digunakan harus bersifat asam kuat, karena ion ion-ion  $Gd^{3+}$  yang terdapat dalam Gd-DTPA sintesis adalah suatu kation kuat yang akan mengusir ion  $-H^+$  yang terdapat pada matriks fasa diam (resin), sehingga akan digantikan dengan ion  $Gd^{3+}$  terdapat pada Gd-DTPA hasil sintesis.

Fraksi – fraksi hasil pemurnian diukur absorbansinya dengan spektrofotometer sinar tampak menggunakan indikator *xlenol orange*. Absorbansi larutan menunjukkan angka 0, menunjukkan tidak ada Gd (III) bebas yang terikat dengan *xlenol orange* sehingga dapat disimpulkan bahwa fraksi-fraksi sudah murni dan tidak mengandung Gd (III) bebas.

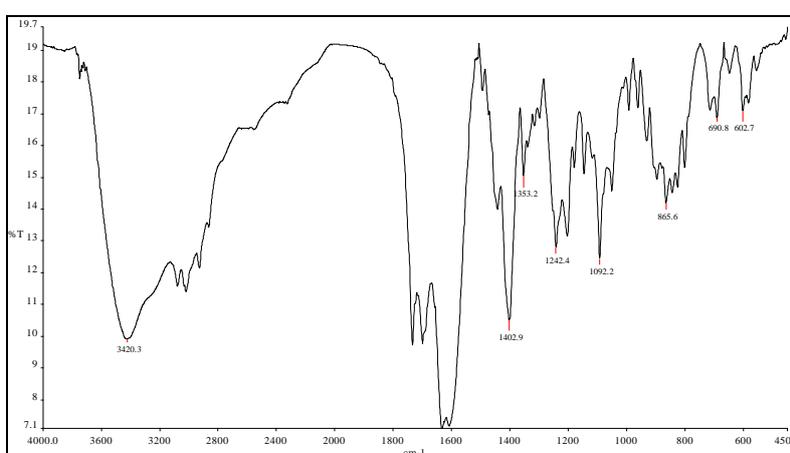
#### Penentuan rendemen Gd-DTPA murni

Fraksi – fraksi hasil pemurnian diliofilisasi hingga terbentuk kristal kembali. Pertimbangan menggunakan *freeze dryer*. Kristal hasil liofilisasi ditimbang dan ditentukan rendemen untuk Gd-DTPA murni.

Sehingga bisa nilai rendemen dari Gd-DTPA hasil sintesis untuk waktu refluks 1, 2 dan 3 jam setelah pemurnian dengan KPI. Nilai rendemen untuk waktu refluks 1 jam adalah 81,76%, untuk waktu refluks 2 jam adalah 37,59%, sedangkan untuk waktu



Gambar 5. Spektrum Inframerah dari Gd-DTPA standar.



Gambar 6. Spektrum Inframerah dari Gd-DTPA murni hasil sintesis.

refluks 3 jam adalah 40,91%. Gambar 4. menunjukkan perolehan hasil kristalisasi Gd-DTPA untuk masing-masing waktu refluks setelah pemurnian dengan KPI.

#### Identifikasi Gd-DTPA murni dengan spektrometer inframerah

Untuk mengetahui bentuk struktur Gd-DTPA murni yang sudah disintesis, dilakukan dengan menggunakan Spektrofotometer Inframerah. Senyawa kompleks Gd-DTPA dapat dikarakterisasi menggunakan spektrofotometer inframerah. Senyawa ini akan memberikan intensitas yang khas pada bilangan gelombang 3500-3400  $\text{cm}^{-1}$  dari O-H karboksilat, 1700-1600  $\text{cm}^{-1}$  dari C=O karboksilat, 1260-1050  $\text{cm}^{-1}$  dari C-O dan C-N (Maulana dkk., 2008).

Pada Gambar 5. dan Gambar 6. menunjukkan spektrum inframerah untuk Gd-DTPA standar dan Gd-DTPA murni hasil sintesis berturut-turut. Tabel 3. menunjukkan pembacaan spektrum inframerah Gd-DTPA standar dan Gd-DTPA murni hasil sintesis yang menghasilkan bilangan gelombang-bilangan

gelombang yang identik pada kedua spektrum inframerah.

**Tabel 3.** Pembacaan spektrum inframerah yang identik untuk spektrum inframerah Gd-DTPA standar (Gambar 4) dan Gd-DTPA murni hasil sintesis (Gambar 5).

No	Bilangan gelombang/ $\text{cm}^{-1}$	Dugaan
1	3500-3400	O-H karboksilat
2	2900-2800	C-H
3	1700-1600	C=O karboksilat
4	1260-1050	C-O atau C-N

Tabel 3. menunjukkan beberapa gugus fungsi yang ada. Pada daerah bilangan gelombang 3500-3400  $\text{cm}^{-1}$  terdapat puncak dengan intensitas yang cukup lebar dan tajam ditunjukkan oleh Gd-DTPA standar maupun Gd-DTPA hasil sintesis, hal ini

menunjukkan adanya gugus O-H yang berasal dari karboksilat, dan pada daerah 1700-1600  $\text{cm}^{-1}$  terdapat puncak dengan intensitas yang cukup tajam dan kuat yang berasal dari gugus C=O dari karboksilat juga, selain itu pada daerah 1260-1050  $\text{cm}^{-1}$  juga terlihat puncak dengan intensitas yang lebar dan kuat, yang berasal dari gugus C-O dari karboksilat juga. Sehingga gugus-gugus fungsi ini sangat mempertegas keberadaan dari gugus karboksilat yang berada pada senyawa Gd-DTPA

Pada bilangan gelombang 2900-2800  $\text{cm}^{-1}$  terdapat puncak dengan intensitas yang tajam dan lemah, kemungkinan berasal dari gugus fungsi C-H, juga kemungkinan terjadi pergeseran pada 2300-2100  $\text{cm}^{-1}$ .

Selanjutnya pada bilangan gelombang 1260-1000  $\text{cm}^{-1}$  selain dari puncak C-O, kemungkinan ini berasal dari puncak C-N juga, karena menurut literatur C-O dan C-N akan mengabsorpsi pada bilangan gelombang 1260-1000  $\text{cm}^{-1}$ .

Ion logam  $\text{Gd}^{3+}$  yang berikatan dengan DTPA akan menyebabkan perubahan spektrum dari DTPA. Hal ini dapat terlihat yaitu, pada puncak O-H yang berasal dari DTPA yang awalnya sangat melebar, akan berubah menjadi puncak O-H yang tajam pada daerah 3500-3400  $\text{cm}^{-1}$ . Ini membuktikan bahwa antara ion logam  $\text{Gd}^{3+}$  dan ligan DTPA telah terjadi ikatan kompleks. Sehingga dapat disimpulkan bahwa Gd-DTPA hasil sintesis ini hampir identik dengan Gd-DTPA standar karena gugus fungsi-gugus fungsi yang terbaca pada Gd-DTPA standar maupun Gd-DTPA hasil sintesis adalah sama.

#### Penentuan parameter analitik metode sintesis

Tabel 4 menunjukkan nilai akurasi dan presisi dari rendemen untuk masing-masing waktu refluks menggunakan persamaan (1), (2) dan (3).

Perhitungan menggunakan uji-F, diperoleh F-hitung sebesar 18,35 dan dibandingkan dengan F-tabel pada tingkat kepercayaan 95% dan 99% sebesar 5,14 dan 10,92. Dapat disimpulkan bahwa  $H_0$  ditolak atau  $H_1$  diterima artinya terdapat perbedaan yang signifikan antara metode sintesis yang digunakan untuk pembuatan Gd-DTPA.

**Tabel 4.** Nilai presisi dan akurasi rendemen untuk masing-masing waktu refluks

Waktu Refluks / Jam	Presisi / (%)	Akurasi / (%)
1	99,40	81,76
2	95,80	37,59
3	95,43	40,90

Sehingga dilakukan uji lanjutan yang membuktikan bahwa waktu optimum yang digunakan untuk sintesis Gd-DTPA adalah waktu refluks 1 jam karena perolehan presisi dan akurasi rendemen yang cukup tinggi.

#### KESIMPULAN

Kondisi optimum untuk sintesis Gd-DTPA adalah menggunakan waktu refluks 1 jam dengan perolehan rendemen sebesar 81,76 % dengan kemurnian 100% dan membuktikan bahwa metode sintesis Gd-DTPA yang digunakan ekonomis dan layak pakai .

#### Ucapan Terima Kasih

Peneliti mengucapkan terimakasih pada berbagai pihak yang sudah membantu dalam penelitian ini, terutama kepada Pusat Teknologi Radioisotop dan Radiofarmaka Badan Tenaga Nuklir Nasional (PTRR-BATAN) dan PT. Kimia Farma, Tbk.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Barge, A., Cravotto, G., Gianolio, E. & Fedeli, F. (2006). How to Determine Free Gd and Free Ligand in Solution of Gd Chelates, *Contrast Media and Molecular Imaging*, 1(5): 184-188.
- Cotton, F. A., Wilkinson, G. & Gaus, P.L. (1995). *Basic Inorganic Chemistry*. 3<sup>rd</sup> Edition. John Willey and Sons, Inc. Singapore.
- Gries, H., Rosenberg, D., Weinmann, H. J., Speck, U., Mutzel, W., Hayden, G.A. & Pfeiffer, H. (1990). Method to Enhance NMR Imaging using Chelated Paramagnetic Ions. US Patent 4963344.
- Gunawan, A.H., Mutalib, A., Aguswarini, S. & Lubis, H. (2006). Akumulasi dan Clearance dari Contrast Agents MRI Gd-DTPA yang Disimulasikan dengan  $^{153}\text{Gd}$ -DTPA dalam Hewan Mencit, *Jurnal Kimia Indonesia*, 1(2): 78-81.
- Khopkar, S.M. (2003). *Konsep Dasar Kimia Analitik*. Diterjemahkan oleh A. Saptorahardjo. UI-Press. Jakarta
- Loreti, B. & Bettmer, J. (2004). Determination of the MRI contrast agent Gd-DTPA by SEC-ICP-MS, *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 379: 1050-1054.
- Maskur, Mutalib, A., Ramli, M., Setyowati, S. & Titin, S. (2008). Penentuan Ion Bebas Gd (III) dalam Sediaan Contrast Agent Gd-DTPA menggunakan Xylenol Orange. Jakarta.
- Maulana, I., Mulyasih, Y & Hastiawan, I. (2008). Pembentukan Senyawa Kompleks dari Logam Gadolinium dengan Ligan Asam Dietilentriaminpentaasetat (DTPA). Universitas Padjadjaran. Jatinangor.
- Normann, P.T., Joffe, P., Martinsen, I. & Thomsen, H.S. (2000). Quantification of Gadodiamide as Gd in Serum, Peritoneal Dialysate and Faeces by ICP-AES and Comparative Analysis by HPLC, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 22(6): 939-947.
- United States Pharmacopeia. (2007). *The Official Compendia of Standards*. Asian Edition. Bangkok.