

STABILITAS DAN UJI PRAKLINIS ^{99m}Tc -EC UNTUK RADIOFARMAKA PENATAH FUNGSI GINJAL

Laksmi A, Sriaguswarini, Karyadi, Sri Setyowati, Yunilda, Widyastuti W.
Pusat Radioisotop dan Radiofarmaka BATAN

ABSTRAK

STABILITAS DAN UJI PRAKLINIS ^{99m}Tc -EC UNTUK RADIOFARMAKA PENATAH FUNGSI GINJAL. Radiofarmaka telah menunjukkan manfaat yang nyata dan spesifik dalam pelayanan kesehatan terutama untuk diagnosis antara lain untuk diagnosis fungsi ginjal. Saat ini telah dilakukan preparasi ^{99m}Tc -EC untuk penatah fungsi ginjal melalui beberapa tahapan, yaitu: karakterisasi EC (*Ethylene-dicysteine*) dengan FT-IR dan pengujian titik leleh, formulasi kit EC, penandaan kit basah EC dengan ^{99m}Tc dilakukan dengan menambahkan ^{99m}Tc perteknetat dari generator $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$. Hasil penandaan dianalisis dengan menggunakan kromatografi kertas, sedangkan uji stabilitas kit basah EC dilakukan untuk menentukan waktu kadaluwarsanya, uji biodistribusi menggunakan hewan percobaan mencit dan pencitraan dengan kamera Gamma dengan tikus Wistar. Hasil analisis dengan FT-IR menunjukkan bahwa EC yang akan digunakan sudah memenuhi persyaratan untuk digunakan formulasi, Uji stabilitas untuk sediaan yang belum dilabel menunjukkan sediaan masih stabil sampai 5 bulan. Pengujian kestabilan ^{99m}Tc -EC pada suhu kamar menunjukkan kemurnian radiokimia masih stabil sampai 4 jam setelah penandaan, hasil uji biodistribusi dengan hewan percobaan mencit menunjukkan cacahan tertinggi pada kandung kemih sedangkan pencitraan dengan Kamera Gamma menunjukkan hasil pencitraan yang cukup jelas di area ginjal
Kata kunci : radiofarmaka, ^{99m}Tc , EC (*Ethylene-dicysteine*), diagnosis, fungsi ginjal.

ABSTRACT

STABILITY AND PRECLINICAL TESTS OF ^{99m}Tc -EC RADIOPHARMACEUTICALS FOR RENAL FUNCTION IMAGING. Radiopharmaceuticals have shown a real and spesific usefulness in medical services, especially for diagnosis of several diseases such as renal function imaging. Preparation of ^{99m}Tc -EC and its analysis have been carried out. The preparation consisted of several steps, characterization of EC with FT-IR, formulation of EC kit, labeling of EC with ^{99m}Tc followed by radiochemical purity testing using paper chromatography. Stability test of EC kit is to know The expired date has been carried out. Biodistribution test on normal mice was carried out while imaging in wistar rat using gamma camera The FT-IR and melting point analysis results showed that EC can be used for formulation of EC kit. The radiochemical purity of ^{99m}Tc -EC is analysed with paper chromatography with the result is higher than 95 %. The stability test showed that EC kit was stable until 5 months and the labeled EC at room temperature was stable after 4 hour incubation post labeling, biodistribution test on mice showed higher uptake in bladder, while imaging with gamma camera showed quite clearly in the kidney area.
Key words: radiopharmaceutical, ^{99m}Tc , EC(*Ethylene-dicysteine*), diagnosis, renal function

PENDAHULUAN

Dewasa ini, aplikasi teknik nuklir dalam bidang kesehatan telah memberikan sumbangan yang sangat berharga dalam menegakkan diagnosis maupun terapi berbagai jenis penyakit. Berbagai disiplin ilmu kedokteran seperti ilmu penyakit dalam, ilmu penyakit syaraf, ilmu penyakit jantung, dan sebagainya telah mengambil manfaat dari teknik nuklir ini. Pencitraan ginjal dengan radionuklida merupakan cara yang ideal dan *non invasive* untuk mengevaluasi fungsi ginjal. Dengan pemilihan radiofarmaka yang tepat dapat diperoleh informasi yang cepat dari beberapa parameter sebagai indikasi dari fungsi ginjal, antara lain kecepatan filtrasi glomerulus, aliran plasma di ginjal, dan aliran plasma tubulus ginjal^(1,2). Radiofarmaka yang digunakan untuk penyidikan dalam kedokteran nuklir sekitar 80% menggunakan ^{99m}Tc untuk penandaan. Keunggulan ^{99m}Tc sebagai radionuklida untuk penyidikan karena mempunyai waktu paruh fisis yang pendek, memberikan radiasi gamma tunggal dengan energi yang relatif rendah dan ^{99m}Tc mudah diperoleh dari generator ⁹⁹Mo/^{99m}Tc dalam bentuk larutan perteknetat steril, isotonis serta bebas pirogen⁽³⁾. Sebelum ditemukan radiofarmaka ^{99m}Tc-EC, sudah banyak dilakukan penelitian penandaan senyawa lain untuk penyidikan ginjal menggunakan ^{99m}Tc.; antara lain ^{99m}Tc-MAG3 (*Mercaptoacetyl triglycine*) yang diharapkan dapat menggantikan ¹³¹I-orthoiodohippurate (¹³¹I-O-IH) namun ternyata ^{99m}Tc-MAG3 mempunyai ikatan protein plasma yang sangat tinggi (90%). Klirens plasma pada manusia berkisar 49%-67% dari nilai yang dicapai oleh ¹³¹I-O-IH. Disamping itu perlu waktu pemanasan pada waktu penandaan, dan stabilitas

senyawanya kurang baik sehingga ^{99m}Tc-MAG3 kurang ideal digunakan untuk penentuan aliran plasma ginjal efektif⁽⁴⁾. Radiofarmaka ^{99m}Tc-EC secara farmakokinetika kerjanya lebih mendekati ¹³¹I-O-IH dibandingkan dengan radiofarmaka ^{99m}Tc-MAG3, yaitu mempunyai ikatan potein plasma (30%) lebih rendah dari ^{99m}Tc-MAG3 (90%) dan ¹³¹I-O-IH (60%) sehingga memberikan fraksi ekskresi yang tinggi oleh filtrasi glomerulus, klirens plama yang tinggi dan mempunyai korelasi yang kuat dengan klirens plasma pada ¹³¹I-O-IH. Dengan demikian radiofarmaka ^{99m}Tc-EC dapat digunakan untuk penentuan aliran plasma ginjal efektif⁽⁵⁾.

Pada penelitian ini dilaporkan hasil stabilitas dan uji praklinis ^{99m}Tc- EC yang meliputi, karakterisasi, formulasi kit, penandaan kit basah EC dengan ^{99m}Tc dan uji stabilitas. Uji kestabilan dan analisis dilakukan pada kit basah EC maupun pada hasil penandaan kit basah EC yang ditandai dengan ^{99m}Tc pada suhu kamar, serta uji praklinis. Diharapkan hasil penelitian ini bisa digunakan untuk pengembangan radiofarmaka penatah fungsi ginjal.

BAHAN DAN TATA KERJA

Bahan dan Peralatan

Bahan yang digunakan adalah SnCl₂·2H₂O (Aldrich), kertas Whatman, ^{99m}Tc (PT Batan Teknologi), N,N-Ethylene-L,L-dicysteine (EC), Sodium glocoheptonat (EMerck), dinatium hydrogen phosphate dihidrat (Na₂HPO₄·2H₂O), HCl (EMerck), gas nitrogen (lokal), NaCl 0,9% (salin), NaOH (EMerck).

Peralatan yang digunakan ialah peralatan gelas standar, *syringe* dan pipet eppendorf berbagai ukuran, timbangan analitik, *rotary evaporator*, pH meter, peralatan kromatografi kertas/lapis tipis, TLC scanner (*Veenstra Instrumen*) dan *dose calibrator* Atomlab 300 untuk mengukur radioaktivitas.

Karakterisasi EC :

Karakterisasi EC dilakukan dengan menggunakan FT-IR, hasil karakterisasi ini akan dibandingkan dengan hasil standar dan studi literature.

Formulasi kit basah EC :

Formulasi kit basah EC disiapkan dalam 3 kemasan, yaitu kemasan A yang mengandung glukohেptonat dan SnCl_2 , Kemasan B yang mengandung EC, dan kemasan C yang mengandung Natrium dihidrogen fosfat. Formulasi ini disiapkan sebanyak 5 vial untuk masing-masing kemasan.

Kemasan A disiapkan dengan melarutkan 2,5 mg $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ dalam 5 μl HCl 1N, lalu dijadikan 250 μl dengan aquabides. Pada wadah lain ditimbang 200 mg natrium glukohেptonat dan dilarutkan dalam 2,5 ml aquabides, pH diatur menjadi 7 dengan HCl 1 N. Selanjutnya 50 μl larutan A ditambahkan ke dalam larutan glukohেptonat, dan pH larutan diatur menjadi 6,5 dengan menambahkan 0,1 N NaOH. Volume akhir dijadikan 5 ml dengan aquabides sambil diaduk, kemudian larutan disaring dengan 0,22 μm filter steril dan *dispensing* masing-masing sebanyak 1 ml.

Kemasan B disiapkan dengan melarutkan 3,5 g dinatrium hidrogen fosfat dihidrat, dan 800 mg natrium hidroksida dalam 200 ml aquabides, larutan tersebut sebagai 0,1M buffer fosfat pada pH 12-13. Sejumlah 5 mg EC ditimbang dan dilarutkan dalam 5 ml buffer fosfat 0,1 M pH 12-13, lalu disaring dengan 0,22 μm filter steril, kemudian *dispensing* masing-masing 1 ml.

Kemasan C disiapkan dengan menimbang 390 mg natrium dihidrogen fosfat dihidrat dan dilarutkan dalam aquabides sampai volume 5 ml dengan labu ukur, kemudian larutan disaring dengan 0,22 μm filter steril, dan *dispensing* masing-masing 1 ml dalam vial 10 m⁽⁶⁾.

Penandaan kit EC dengan ^{99m}Tc .

Penandaan kit basah EC dilakukan dengan cara menambahkan ^{99m}Tc ke dalam kemasan A kemudian diaduk dengan alat vortex dan pH diamati. Selanjutnya kemasan kit (B) ditambahkan ke dalam larutan A, lalu diaduk dengan vortex. Larutan campuran diinkubasi selama 30 menit kemudian ditambahkan 0,5 ml kemasan C lalu diaduk. Campuran akhir siap untuk dilakukan uji radiokimia.

Analisis.

Analisis yang dilakukan meliputi efisiensi penandaan dan kemurnian radiokimia menggunakan kromatografi kertas dengan fasa diam dengan kertas Whatman dan fasa gerak dengan aseton. Kromatografi kertas ini untuk menentukan % Tc bebas, karena spesi Tc bebas akan terelusi pada Rf (0,8-1), sedangkan spesi konyugat ^{99m}Tc -EC akan tertahan pada Rf (0-0,2). Untuk menentukan % TcO_2 digunakan fasa gerak salin, dengan spesi TcO_2 akan

tertahan pada Rf (0,0), sedangkan spesi konyugat $^{99m}\text{Tc-EC}$ dan Tc bebas akan terelusi pada Rf (0,8-1,0) ⁽⁶⁾, hasil kemurnian radiokimia ditentukan dengan Mini TLC Scanner Bioscan AR-2000.

Uji stabilitas.

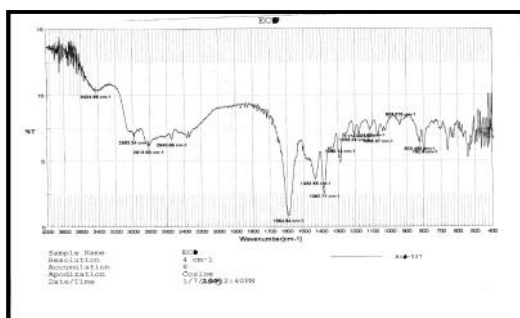
Uji stabilitas meliputi uji stabilitas pada suhu kamar dan uji stabilitas pada sediaan yang belum dilabel terhadap penyimpanan untuk menentukan waktu kadaluwarsanya (*shelf life*). Stabilitas sediaan yang belum ditandai radioaktif (kit basah EC) akan diamati setiap minggu dengan cara melakukan penandaan dengan ^{99m}Tc . Hasil penandaan dianalisis efisiensi dan kemurnian radiokimianya menggunakan kromatografi kertas. Fasa diam dengan kertas Whatman sedangkan untuk fasa gerak dengan aseton. Penandaan ini akan diulang secara periodik dalam kurun waktu tertentu sampai sediaan ini menunjukkan penurunan efisiensi penandaan yang signifikan. Stabilitas pada suhu kamar dilakukan dengan cara mengamati sediaan yang telah ditandai dan telah dilakukan uji kemurnian radiokimianya. Secara periodik (1jam, 2jam dan seterusnya) dilakukan uji kemurnian radiokimianya dan terus diulang untuk melihat stabilitasnya. Data uji stabilitas pada suhu kamar ini sangat berguna di rumah sakit untuk menentukan apakah pasien masih aman memakai sediaan yang sudah dilabel pada selang waktu tertentu.

Uji biodistribusi dan pencitraan dengan Kamera Gamma.

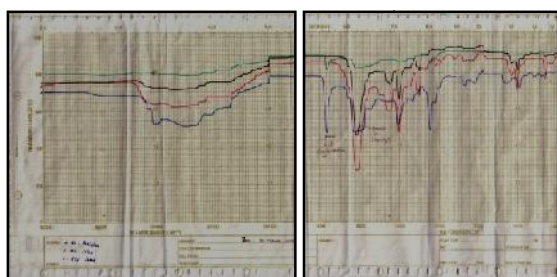
Uji biodistribusi (1) dilakukan dengan cara menyuntikkan 0,1-02 ml Tc-99m-EC yang sudah dilakukan uji radiokimia disuntikkan pada mencit normal, Setelah 1 jam dan 3 jam dari penyuntikan Tc-99m-EC hewan dibedah dan organ yang dicacah meliputi darah, kandung kemih, ginjal, usus halus, lambung, hati, jantung, paru-paru, paha kiri dan paha kanan, Selain itu uji biodistribusi juga dilakukan dengan cara menyuntikkan 0,1-02 ml Tc-99m-EC yang sudah dilakukan uji radiokimia disuntikkan pada mencit normal, Setelah 1 jam dan 3 jam dari penyuntikan Tc-99m-EC hewan dibedah dan organ yang dicacah meliputi karkas, kandung kemih dan ginjal (2), sedangkan pencitraan dengan kamera gamma dilakukan pada tikus wistar.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tahap pertama penelitian ini karakterisasi bahan baku EC dilakukan dengan menggunakan FT-IR. Hasil pengujian dengan FT-IR dapat dilihat pada Gambar 1 dan 2. Dari Gambar 1 dan Gambar 2 dapat dilihat bahwa spektrum yang spesifik untuk EC baik untuk standar maupun EC yang akan digunakan menunjukkan spektrum pada bilangan gelombang 1600 cm^{-1} (C=O dalam CO), 1432 cm^{-1} (NH), 2300 cm^{-1} (*amine hydrochloride*). Hal ini juga tidak berbeda jauh dengan literatur (IAEA TecDoc) yaitu pada panjang gelombang 1590 cm^{-1} (C=O dalam CO), 1550 cm^{-1} (NH), 2200 cm^{-1} (*amine hydrochloride*), untuk itu bisa disimpulkan bahwa EC yang akan digunakan sudah memenuhi persyaratan untuk digunakan formulasi.



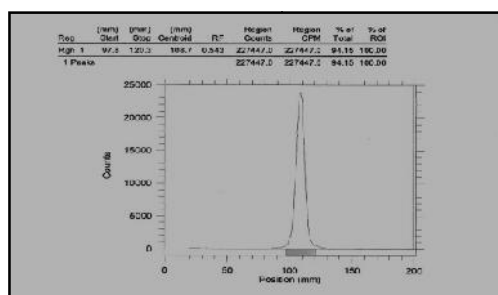
Gambar 1. Karakterisasi EC dengan menggunakan FT-IR



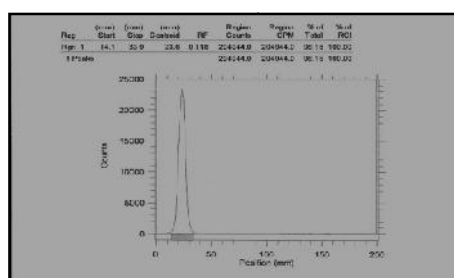
Gambar 2. Karakterisasi standar EC dengan menggunakan FT-IR (garis merah)

Formulasi kit basah EC, meliputi 3 kemasan yaitu kemasan A yang mengandung glukohexonat dan SnCl_2 , kemasan B yang mengandung EC, dan kemasan C yang mengandung Natrium dihidrogen fosfat, dimana secara visualisasi bisa dilaporkan bahwa baik kemasan A, kemasan B, maupun kemasan C, secara visualisasi jernih dan terlarut sempurna. Penandaan ^{99m}Tc -EC dilakukan menggunakan ^{99m}Tc dengan aktifitas antara 10 sampai 100 mCi, dengan konsentrasi ^{99m}Tc antara 20 sampai 70 mCi/ml.

Radiokromatogram dari penentuan kemurnian radiokimia sediaan ^{99m}Tc -EC menggunakan KLT dapat dilihat pada gambar 3 dan 4. Dari gambar 3 dapat dilihat radiokromatogram 1 puncak dengan spesi TcO_2 ($R_f = 0,0$) adalah 0 , sedangkan untuk spesi ^{99m}Tc -EC dan Tc bebas pada R_f (0,8-1,0) adalah 100% ,



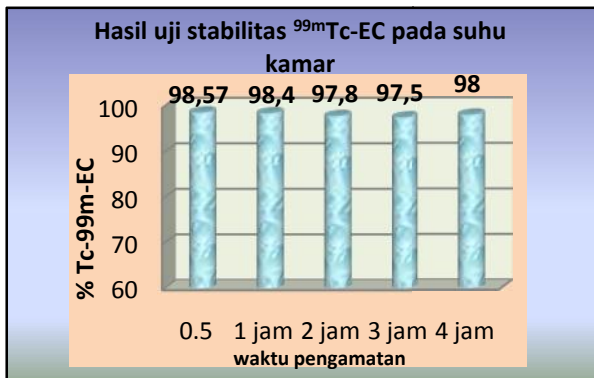
Gambar 3. Radiokromatogram hasil uji radiokimia ^{99m}Tc -EC dengan menggunakan TLC, fase diam kertas Whatman dan fase gerak salin,



Gambar 4. Radiokromatogram hasil uji radiokimia ^{99m}Tc -EC dengan menggunakan TLC, fase diam kertas Whatman dan fase gerak aseton,

Dari Gambar 4 dapat dilihat radiokromatogram 1 puncak dengan spesi Tc bebas pada R_f (0,8-1), adalah 0 , sedangkan untuk spesi ^{99m}Tc -EC R_f (0-0,2) adalah 100%. Hal ini menunjukkan bahwa penandaan EC dengan ^{99m}Tc berhasil dilakukan dengan kemurnian radiokimia cukup tinggi cukup tinggi.

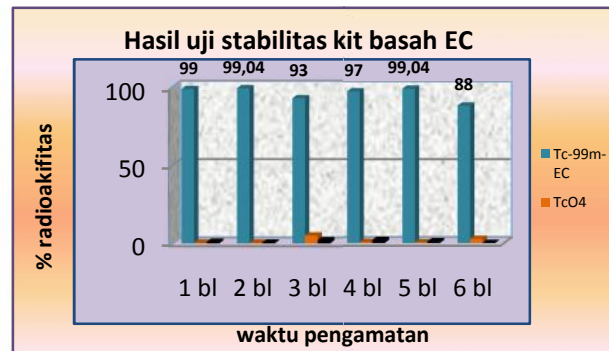
Hasil uji stabilitas ^{99m}Tc -EC pada suhu kamar dapat dilihat pada Gambar 5. Stabilitas ^{99m}Tc -EC pada suhu kamar ini menggunakan ^{99m}Tc sebanyak 100 mCi, dengan aktifitas spesifik 33mCi/ml, volume ^{99m}Tc yang ditambahkan 3 ml, waktu inkubasi 30 menit. Pengamatan dilakukan pada 0,5 jam, 1 jam, 2 jam, 3 jam dan 4 jam setelah waktu penandaan. Diperoleh kemurnian radiokimia ^{99m}Tc -EC pada rentang waktu tersebut adalah 98,57%, 98,4 %, 97,8 % , 97,5 % dan 98%.



Gambar 5. Hasil uji stabilitas ^{99m}Tc-EC pada suhu kamar

Dari hasil uji stabilitas ^{99m}Tc -EC pada suhu kamar dapat disimpulkan bahwa ^{99m}Tc -EC masih stabil pada pengamatan sampai 4 jam setelah waktu penandaan.

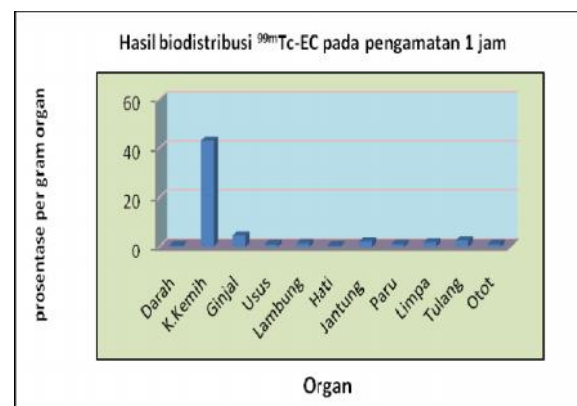
Hasil uji stabilitas kit basah EC pada kondisi penyimpanan dengan suhu -40°C derajat celcius, dapat dilihat pada Gambar 6. Uji stabilitas dilakukan selama 6 bulan dengan tujuan untuk menentukan waktu kadaluwarsanya (*shelf life*). Stabilitas sediaan yang belum ditandai (kit basah EC) diamati setiap bulan dengan cara melakukan penandaan dengan ^{99m}Tc. Terhadap hasil penandaan dilakukan analisis efisiensi penandaan dan kemurnian radiokimia menggunakan kromatografi kertas dengan fasa diam dengan kertas Whatman, sedangkan untuk fasa gerak dengan aseton. Penandaan ini diulang sampai dengan waktu dimana sediaan ini menunjukkan penurunan efisiensi penandaan yang signifikan. Dari Gambar 6 dapat dilihat bahwa, untuk waktu pengamatan 1, 2, 3, 4, 5 dan 6 bulan kemurnian radiokimia ^{99m}Tc-EC adalah berturut-turut 99 %, 99,04 %, 93 %, 97 % , 99,04 % dan 88%.



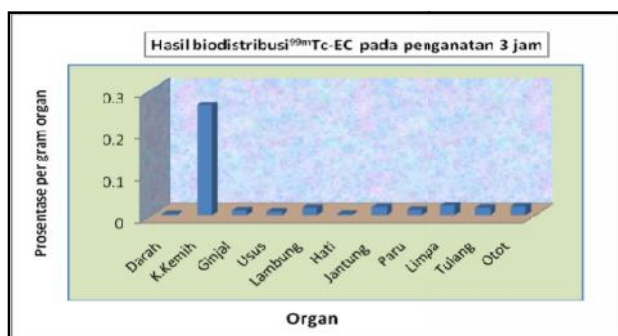
Gambar 6. Stabilitas kit basah-EC pada penyimpanan dengan kondisi -40°C, waktu pengamatan 6 bulan.

Untuk waktu pengamatan 6 bulan, kemurnian radiokimia ^{99m}Tc -EC sudah mulai turun yaitu 88 %, sedangkan pada pengamatan sampai 5 bulan uji stabilitas kit basah EC pada penyimpanan - 40 °C ternyata masih stabil. Dengan demikian bisa disimpulkan bahwa kit basah EC ini hanya tahan sampai 5 bulan dengan kondisi penyimpanan -40°C.

Hasil uji biodistribusi (1) ^{99m}Tc-EC pada hewan percobaan dapat dilihat pada gambar dan Gambar 7 dan 8



Gambar 7. Hasil uji biodistribusi ^{99m}Tc-EC pada hewan mencit untuk pengamatan 1 jam



Gambar 8 Hasil uji biodistribusi $^{99m}\text{Tc-EC}$ pada hewan mencit untuk pengamatan 3 jam

hewan percobaan yang dipakai adalah mencit, organ yang dicacah adalah darah, kandung kemih, ginjal usus halus, lambung, hati, jantung, paru-paru, limpa dan otot. Pengambilan organ dan pencacahan dilakukan 1 jam dan 3 jam setelah penyuntikan hasil pengamatan menunjukkan, baik untuk 1jam maupun 3 jam, cacahan tertinggi pada tedapat pada kandung kemih,

Hasil uji biodistribusi (2) $^{99m}\text{Tc-EC}$ pada hewan percobaan dapat dilihat pada Tabel 1 dan table 2 , hewan percobaan yang dipakai adalah mencit , organ yang dicacah adalah organ yang dicacah meliputi karkas, kandung kemih dan ginjal pencacahan dilakukan 1 jam dan 3 jam setelah penyuntikan hasil pengamatan menunjukkan, untuk pengamatan 1 jam setelah penyuntikan, distribusi karkas = 11,73%, distribusi kandung kemih = 87,22 % dan distribusi Ginjal =1.04% sedangkan untuk pengamatan 3 jam distribusi karkas=11,73%, distribusi kandung kemih = 87,77% dan distribusi ginjal = 1.04%, hal ini sesuai dengan acuan (6) dimana menurut acuan (6), profil biodistribusi untuk radiofarmaka $^{99m}\text{Tc-EC}$ pada pengamatan 1 jam adalah : <20% untuk karkas, >80% untuk kandung kemih dan < 5% untuk ginjal.

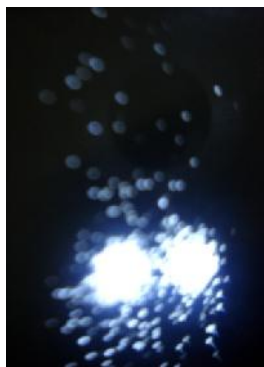
Tabel 1. Data biodistribusi(2) sediaan $^{99m}\text{Tc-EC}$ pada pengamatan 1 jam

No	% Distribusi	Pengamatan I	Pengamatan II	Rata-rata	Acuan (6)
1	Karkas	9,9	13.56	11.73	<20%
2	K kemih	88,66	85.77	87.22	>80%
3	Ginjal	1,42	0.66	1.04	< 5%

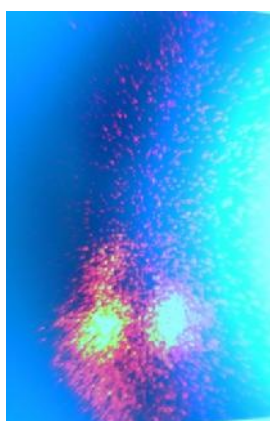
Tabel 2. Data biodistribusi(2) sediaan $^{99m}\text{Tc-EC}$ pada pengamatan 3 jam

No	% Distribusi	Pengamatan I	Pengamatan II	Rata-rata
1	Karkas	9,9	13.56	11.73
2	K kemih	88,66	85.77	87.22
3	Ginjal	1,42	0.66	1.04

Pencitraan $^{99m}\text{Tc-EC}$ dengan menggunakan kamera Gamma pada hewan percobaan untuk pengamatan 3 jam setelah penyuntikan dapat dilihat pada gambar 9 dan pada pengamatan 3 jam setelah penyuntikan dapat dilihat pada gambar10, hewan yang dipakai untuk percobaan adalah tikus Wistar. Dari gambar 9 dan gambar 10 dapat dilihat bahwa pencitraan $^{99m}\text{Tc-EC}$ cukup jelas di area ginjal baik pada pengamatan setelah 1 jam maupun pengamatan 3 jam setelah penyuntikan, hal ini menunjukkan bahwa $^{99m}\text{Tc-EC}$ yang telah dipreparasi bisa digunakan untuk penatah fungsi ginjal.



Gambar 9. Pencitraan $^{99m}\text{Tc-EC}$ pada hewan tikus menggunakan gamma kamera pada pengamatan 1 jam.



Gambar 10. Pencitraan $^{99m}\text{Tc-EC}$ pada hewan tikus menggunakan gamma kamera pada pengamatan 3 jam.

KESIMPULAN

Dari hasil karakterisasi menggunakan FTIR terhadap bahan baku EC ternyata diperoleh gugus fungsi yang hampir sama dibandingkan EC standar dan acuan literatur. Hal ini menunjukkan bahwa bahan baku EC telah memenuhi syarat untuk digunakan preparasi penandaan $^{99m}\text{Tc-EC}$. Pada uji stabilitas Kit basah EC stabil dalam penyimpanan suhu -40°C selama 5 bulan, untuk uji stabilitas pada suhu kamar dapat disimpulkan bahwa sediaan $^{99m}\text{Tc-EC}$ stabil pada suhu kamar sampai 4 jam, uji biodistribusi menunjukkan cacahan tertinggi terdapat pada kandung kemih, sedangkan untuk perbandingan % distribusi antara karkas, kandung

kemih dan ginjal masih sesuai dengan acuan sedangkan untuk pencitraan dengan kamera Gamma terlihat cukup jelas di area ginjal. Dari semua hasil analisis dan pengamatan tersebut diharapkan sediaan radiofarmaka $^{99m}\text{Tc-EC}$ ini bisa dipakai untuk penatah fungsi ginjal dan bisa dilanjutkan ke uji klinis.

UCAPAN TERIMAKASIH

Ucapan Terimakasih yang sebesar besarnya ditujukan kepada Kepala Pusat Radioisotop dan Radiofarmaka Ibu Dra. Siti Darwati, M.Sc, Kepala Bidang Radiofarmaka Bapak DR Rohadi Awaludin, Bapak Cecep Taufik serta teman-teman PRR-BATAN, yang tidak dapat disebutkan namanya satu persatu baik secara langsung maupun tidak langsung membantu penelitian ini sehingga penelitian ini bisa diselesaikan.

DAFTAR PUSTAKA.

1. **CHERVU, L.R., M.D.**, Renal secretion and filtration studies, in *Studies of Cellular Function Radiotracers*, CRC Press Inc., Boca Raton, 1982: 222-226.
2. **ANONIMOUS**, *Production of ^{99m}Tc -Radiopharmaceuticals for Brain Heart and Kidney Imaging (Final Report of a Coordinated Research Programme)*, IAEA, TECDOC-805,1994: 53-63.
3. **SAHA G.B.**, *Fundamental of Nuclear Pharmacy*, Spinger- Verlag, New York, Heidelberg, Berlin. 1979: 215-224.
4. **KABASAKI L.**, Technetium-99m Ethylene Dicysteine: A New Real Tubular Function Agent. *Eur.J. Nucl. Med.*, 2000.27 (3).
5. **KABASAKI L., Turoglu H.T.** Clinical Comparison of Technetium-99m-EC, Technetium-99m-MAG3 and Iodine-131-OIH in Renal Disorders. *J.Nucl.Med.*, 36 (2), 1995 : 224 – 228.
6. **ANONIMOUS**, Technetium-99m Radiopharmaceuticals Manufacture of kits (Technical reports Series No.466) , IAEA, 2008:83-8