

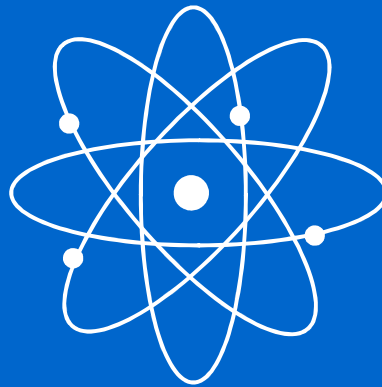
ISSN 1410-8542

JURNAL

RADIOISOTOP DAN RADIOFARMAKA

Journal of Radioisotopes and Radiopharmaceuticals

Volume 17, Nomor 1, April 2014



Pusat Teknologi Radioisotop dan Radiofarmaka

Badan Tenaga Nuklir Nasional (BATAN)

J. Radioisot. Radiofarm.	Vol. 17 No. 1	Hal 1 - 41	Jakarta April 2014	ISSN 1410-8542
-------------------------------------	--------------------------	-------------------	-------------------------------	---------------------------

JURNAL

RADIOISOTOP DAN RADIOFARMAKA

(Journal of Radioisotopes and Radiopharmaceuticals)

Volume 17, Nomor 1, April 2014

Jurnal Radioisotop dan Radiofarmaka bertujuan untuk memajukan ilmu pengetahuan dan teknologi di bidang radioisotop, radiofarmaka dan bidang terkait, yang diwujudkan dalam bentuk makalah ilmiah hasil penelitian.

The Journal of Radioisotopes and Radiopharmaceuticals is published for development of knowledge, science and technology in radioisotopes, radiopharmaceuticals and related fields, in the form of scientific reports.

Penanggung jawab : **Dra. Siti Darwati, M.Sc.**
(Managing editor)

Pemimpin Redaksi : **Dr. Rohadi Awaludin**
(Editor in chief)

Dewan Redaksi : **Dr. Martalena Ramli** (Sintesis radiofarmaka)
(Editors) **Dr. Abdul Mutalib** (Kimia Radiofarmaka)
Drs. Hari Suryanto, MT. (Siklotron dan Radiokimia)
Drs. Adang Hardi Gunawan, Apt. (Biodinamika radiofarmaka)
Dra. Widyastuti Widjaksana (Kimia Radiofarmaka)

Sekretariat : **Ratna Dini Haryuni, M. Farm**
(Administrators) **Herlan Setiawan S.Si.**
Ina Meilina Pieter

Penerbit : **Pusat Teknologi Radioisotop dan Radiofarmaka**
(Publisher) (Center for Radioisotopes and Radiopharmaceuticals Technology)
Badan Tenaga Nuklir Nasional
(National Nuclear Energy Agency)
Kawasan Puspiptek Serpong, Tangerang 15314
Telp/fax : +62-21-7563141
Email : prr@batan.go.id

DAFTAR ISI

Daftar Isi	i
Kata Pengantar	ii
Validasi Kit Immunoradiometricassay (IRMA) CA 15.3 untuk Deteksi Kanker Payudara Puji Widayati, Wening Lestari, Veronika Yulianti Susilo	1
<i>Permanent Seed Implant Dosimetry (PSID)TM Versi 4.5 sebagai Program Isodosis dan TREATMENT PLANNING SYSTEM (TPS) untuk Brakiterapi</i> Indra Saptiama, Moch. Subechi, Anung Pujiyanto, Hotman Lubis, Herlan Setiawan.....	7
Mekanisme Lokalisasi Sediaan Radiofarmaka pada Organ Target Sunarhadijoso Soenarjo.....	15
The Stopping Power and Range of Energetic Proton Beams in Nickel Target Relevant for Copper-64 Production Imam Kambali, Hari Suryanto and Herlan Setiawan.....	27
Validasi Metode Penentuan Kadar Gadolinium (III) dan Ligan Diethyl Tetraamine Pentaacetic Acid (DTPA) dalam Contrast Agent Gd-DTPA Rien Ritawidya, Martalena Ramli, dan Cecep Taufik Rustendi.....	35

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur bagi Allah SWT bahwa Jurnal Radioisotop dan Radiofarmaka Volume 17 Nomor 1 dapat diterbitkan. Kami mengucapkan terima kasih kepada para peneliti yang telah mengirimkan tulisan-tulisannya kepada Dewan Redaksi.

Jurnal Radioisotop dan Radiofarmaka volume 17 Nomor 1 ini berisi 4 makalah hasil penelitian dan 1 makalah ulasan. Hasil penelitian meliputi validasi kit *immunoradiometricassay* (IRMA) CA 15.3 untuk deteksi kanker payudara, *permanent seed implant dosimetry* (PSID)TM versi 4.5 sebagai program isodosis dan TPS untuk brakiterapi, validasi metode penentuan kadar gadolinium (III) dan ligan diethyl tetraamine pentaacetic acid (DTPA) dalam *contrast agent Gd-DTPA* dan *the stopping power and range of energetic proton beams in nickel target relevant for copper-64 production*. Sedangkan 1 makalah ulasan berjudul mekanisme lokalisasi sediaan radiofarmaka pada organ target.

Kami berharap bahwa makalah-makalah yang disajikan di dalam jurnal volume ini dapat memberikan manfaat yang sebesar-besarnya kepada seluruh pihak terkait dengan penelitian, pengembangan dan pemanfaatan radioisotop dan radiofarmaka di tanah air. Kami yakin bahwa radioisotop dan radiofarmaka dengan ditopang oleh kegiatan penelitian dan pengembangan yang kuat dapat senantiasa meningkatkan perannya dalam mewujudkan kesejahteraan masyarakat.

DEWAN REDAKSI

VALIDASI KIT *IMMUNORADIOMETRICASSAY* (IRMA) CA 15.3 UNTUK DETEKSI KANKER PAYUDARA

Puji Widayati, Wening Lestari, Veronika Yulianti Susilo
Pusat Teknologi Radioisotop dan Radiofarmaka (PTRR), BATAN
Kawasan Puspipstek Serpong, Tangerang Selatan, Indonesia

E-mail: puji_wdy@ yahoo.com

ABSTRAK

VALIDASI KIT *IMMUNORADIOMETRICASSAY* (IRMA) CA 15.3 UNTUK DETEKSI KANKER PAYUDARA. Kanker payudara merupakan salah satu masalah kesehatan karena angka morbiditas dan mortalitas yang cukup tinggi. Tingginya angka mortalitas dikarenakan terapi yang ada sekarang ini belum memberikan hasil yang memuaskan. Tingginya tingkat stadium pasien kanker payudara di Indonesia disebabkan tingkat kesadaran masyarakat yang rendah, pada hal kanker payudara adalah salah satu jenis kanker yang dapat dideteksi dini, salah satu caranya dengan menggunakan kit IRMA CA 15.3. *Carbohydrate Antigen 15.3 (CA 15.3)* adalah sejenis gabungan *glikoprotein heterogene* yang dapat bereaksi dengan monoklonal antibodi anti CA 15.3. Senyawa CA 15.3 digunakan sebagai *tumor marker* dan penentuan kadarnya dapat dilakukan dengan teknik *Immunoradiometricassay* (IRMA). Pusat Radiosotop dan Radiofarmaka (PRR)-BATAN telah mengembangkan kit IRMA CA 15.3 dan sebelum digunakan secara klinis kit tersebut harus divalidasi. Penelitian ini bertujuan untuk melakukan validasi kit IRMA CA-125 produksi PRR yang meliputi penentuan batas deteksi, kepekaan (*sensitivitas*), ketelitian (*presisi*) dan parameter *assay* (*Non Spesific Binding*, NSB dan *Maximum Binding*, MB) sehingga dapat digunakan untuk menentukan kadar CA 15.3 pada pasien kanker payudara di rumah sakit. Telah dilakukan validasi kit IRMA CA 15.3 yang menghasilkan batas deteksi 0,84 mIU/mL dengan ketelitian *intra assay* memberikan koefisien variasi (%CV) untuk QC_L (8,94%) dan QC_H (7,99%) sedangkan ketelitian *inter assay* untuk QC_L (11,94%) dan QC_H (12,38%). Kit IRMA CA 15,3 ini mempunyai karakter yang baik sesuai dengan %NSB dan B/T yang ditunjukkannya (1,05 untuk %NSB dan 16,30% untuk B/T).

Kata kunci : *Radiometricassay*, *tumor marker*, CA 15.3

ABSTRACT

VALIDATION OF CA 15.3 *IMMUNORADIOMETRICASSAY* (IRMA) KIT FOR BREAST CANCER DETECTION. Breast cancer is one health problem because the rate of morbidity and mortality are quite high. The high mortality rate due to the existing therapy to breast cancer patients did not give satisfactory results. The high stage breast cancer patients in Indonesia due to the low level of public awareness, whereas breast cancer is one type of cancer that can be early detected, using CA 15.3 IRMA kit. The Carbohydrate antigen 15.3 (CA-15.3) is a kind of combination of heterogene glycoprotein which can react with the monoclonal anti CA 15.3 antibody. The CA 15.3 compound can be used as tumor marker and the concentration can be determined using IRMA technique. The Center for Radiosotope and Radiopharmaceuticals (CRR)-BATAN has developed a CA 15.3 IRMA kit to fullfil domestic demand. The aim of the study is to validate the CA-125 IRMA kit produced by CRR including determination of sensitivity , accuracy, precision and the assay parameters (*Non-specific binding*, NSB and *Maximum Binding*, MB) of the kit in order to be used to determine concentration of CA 15.3 of patients in the hospital. IRMA kit validation has been carried out resulting detection limit for CA 15.3 at 0.8130 IU / mL with precision CV for *intra-assay* QC_L (8,94%CV) and QC_H (7.99%CV) while the *inter-assay* precision for QC_L (11,94%CV) and QC_H. (12,38%CV). This CA 15.3 IRMA kit also has a good character showing 1,05% NSB and 16,30% B / T.

Keywords: *Radiometricassay*, *tumour marker*, CA 15.3

PENDAHULUAN

Kanker merupakan salah satu masalah kesehatan yang utama penyebab kematian [1]. Dalam upaya untuk menangani penyakit dan untuk mengetahui tahap stadium, *follow up* serta *screening* pada berbagai kanker secara lebih baik di gunakan suatu tumor marker [2]. Tumor marker merupakan suatu bio-molekul yang dapat berupa hormon, protein atau *peptide* yang kadarnya lebih tinggi pada kondisi kanker dibanding pada kondisi normal [3,4]. Salah satu tumor marker yang penting adalah CA 15.3 sebagai penanda untuk kanker payudara[5]. Penggunaan teknik IRMA untuk memonitor kanker telah dibuat secara komersial meliputi berbagai jenis marker dengan spesifitas dan sensitifitas yang tinggi[6]. Dengan mempertimbangkan harga kit komersial yang relatif mahal maka dibuat kit CA 15.3 secara lokal. Sebelum digunakan secara klinis di rumah sakit kit CA 15.3 melewati beberapa tahap pengujian meliputi optimasi pembuatan komponen[7], optimasi rancangan assay[8], validasi kit CA 15.3 dan uji preklinis. Pada penelitian ini akan dilakukan validasi kit CA 15.3 yang diharapkan dapat memenuhi kriteria kit IRMA untuk *assay in-vitro* dan mempunyai parameter *assay* yang baik dengan persen ikatan yang tinggi serta ikatan tidak spesifik yang rendah, sehingga kit CA 15.3 yang dibuat bisa digunakan untuk menganalisis antibody CA 15.3 dalam serum darah.

TATA KERJA

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini diantaranya adalah larutan standar CA 15.3 [7], tabung reaksi polistiren bersalut monoklonal antibody CA 15.3[7], larutan monoklonal antibody

bertanda I^{125} yang selanjutnya disebut larutan perunut [7], larutan kontrol dengan konsentrasi CA 15.3 rendah yang selanjutnya disebut sebagai QC_L (CIAE, China), larutan kontrol dengan konsentrasi CA 15.3 tinggi yang selanjutnya disebut QC_H (CIAE, China) dan aquademin.

Alat yang digunakan dalam penelitian ini diantaranya adalah pencacah Gamma (*600 Gammatec II The Nucleus*), *Gamma Management System*, berbagai ukuran pipet Eppendorf beserta tipnya, pH meter (*Fisher Accumet model 810*), pengaduk (*Vortex*), *incubator (Soft Incubator SL 1-6000)*, timbangan analitik (*Mettler AE 160*). Istilah yang digunakan dalam penelitian ini:

- %B/T adalah ikatan maksimum spesifik (MB)
- NSB adalah ikatan tidak spesifik (*Non Specific Binding*)
- Ab* adalah antibody bertanda radioisotop I^{125}
- BG adalah back ground (cacah latar)
- QC_L adalah larutan kontrol dengan konsentrasi CA 15.3 rendah
- QC_H adalah larutan kontrol dengan konsentrasi CA 15.3 tinggi

Protokol Pengujian

Sepuluh tabung reaksi polistiren bersalut antibody CA 15.3 (*coted tube*, CT) diberi nomor urut (1,2 3, dst). Sejumlah 100 μ L larutan CA 15.3 standar 0, 15, 50, 125 dan 250 mIU/mL ditambahkan ke masing-masing tabung CT secara berurutan. Larutan yang berada didalam tabung CT diaduk menggunakan alat *vortex* hingga homogen dan diinkubasi selama dua jam pada suhu 37 °C. Cairan dibuang dan tabung dicuci dengan 1000 μ L aquademin sebanyak dua kali. Sejumlah 200 μ L

larutan perunut NaI^{125} dengan aktivitas 200.000 cpm ditambahkan ke masing-masing tabung CT, larutan perunut I^{125} yang berada didalam tabung CT dihomogenkan dengan alat *vortex* kemudian diinkubasi selama 3 jam pada suhu ruangan. Cairan dibuang dan tabung CT dicuci dengan 1000 μL aquademin sebanyak dua kali, kemudian didekantasi dan dikeringkan. Radioaktivitas yang tertinggal di dalam tabung diukur dengan alat pencacah Gamma selama satu menit [8].

Batas Deteksi (*Limit of Detection*)

Batas deteksi adalah jumlah terkecil analit dalam sampel yang dapat diukur yang memberikan respon signifikan dibandingkan dengan blanko. Protokol pengujian diatas digunakan untuk menentukan batas deteksi dengan menambahkan larutan standar CA 15.3 0 mIU/mL pada tabung CT nomer urut selanjutnya sebanyak 10 kali (11,12,13,.. 20). Kepekaan dihitung berdasarkan nilai ± 2 Standar Deviasi (SD) dari rata-rata nilai larutan standar 0 (nol) dalam satuan konsentrasi (mIU/mL).

Penentuan Ketelitian

Ketelitian adalah ukuran yang menunjukkan derajat kesesuaian antara hasil uji individual, diukur melalui penyebaran hasil individual dari rata-rata jika prosedur diterapkan secara berulang pada sampel-sampel yang diambil dari campuran yang homogen.

Protokol pengujian diatas digunakan untuk menentukan ketelitian dengan menambahkan QC_L pada tabung CT urutan berikutnya (11, 12) dan QC_H pada urutan tabung berikutnya (13,14). Pengujian dilakukan minimal 6 (enam) kali pengulangan [9] untuk penentuan ketelitian *intra assay* dan *inter assay*. Ketelitian ditentukan oleh persen koefisien variasi (%CV) yang dihasilak dari analisis QC_L dan

QC_H . Rumus perhitungan %CV dengan rumus sebagai berikut:

$$\% CV = \frac{SD}{x} \times 100 \% \quad \dots(1)$$

Dimana :

% CV : Coeficient Variation

SD : Standar Deviasi

X : X rata-rata

Penentuan Parameter Assay

Parameter *assay* ditentukan dengan melakukan pengujian sesuai protokol pengujian meliputi nilai *Non Specific Binding (NSB)*, *Maximum Binding (%B/T)* dan daerah kerja (rentang kerja).

Rumus perhitungan NSB dengan rumus sebagai berikut:

$$\% NSB = \frac{\text{Cacahan NSB-BG}}{\text{Cacahan Total - BG}} \times 100\% \quad (2)$$

Rumus perhitungan %B/T dengan rumus sebagai berikut:

$$\% B/T = \frac{\text{Cacahan fasa terikat-BG}}{\text{Cacahan total-BG}} \times 100\% \quad (3)$$

HASIL DAN PEMBAHASAN

Kehandalan suatu kit dapat dijamin dengan melakukan validasi *assay* yang meliputi panentuan batas deteksi, ketelitian dan parameter *assay* serta kestabilan kit.

Tabel 1. Penentuan batas deteksi

Pengulangan (n=10)	Konsentrasi CA 15.3 (mIU/mL)
1.	0,94
2.	0,88
3.	0,85
4.	0,66
5.	0,87
6.	0,92
7.	0,82
8.	0,59
9.	0,82
10.	0,78
Nilai	Xrerata= 0,84 SD = 0,11 Xrerata \pm 2SD = 0,84 \pm 0,22

Batas deteksi suatu kit yang ditunjukkan oleh konsentrasi minimum antigen yang tidak bertanda yang dapat dibedakan dari sampel yang tidak mengandung antigen. Perbedaan ini berdasarkan batas deteksi (*Confidence Limit*) sama dengan ± 2

SD dari nilai rata-rata standar 0 dengan 10 kali pengulangan. Pada penelitian ini diperoleh batas deteksi $X_{\text{rerata}} \pm 2SD$ sebesar $0,84 \pm 0,22$ seperti terlihat pada **Tabel 1**. Ketelitian (*presisi*) merupakan aspek metode yang memberikan informasi batas (*limitasi*) pengujian klinis yang relevan, yang menentukan derajat kepercayaan. Ketelitian dinyatakan dalam persen *coefisien variasi* (%CV) pengamatan pada pengulangan pengujian pada sampel yang sama, umumnya digunakan pengulangan pengukuran kelompok serum kontrol (QC_L dan QC_H).

Pada penelitian ini pengujian ketelitian kit IRMA CA 15.3 *intra assay* dilakukan dengan 6 kali pengulangan dengan satu orang operator. Nilai % CV hasil pengujian ini adalah 8,94% untuk serum control QC_L dan 7,99% QC_H dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Hasil Perhitungan konsentrasi CA 15.3 untuk *intra assay*

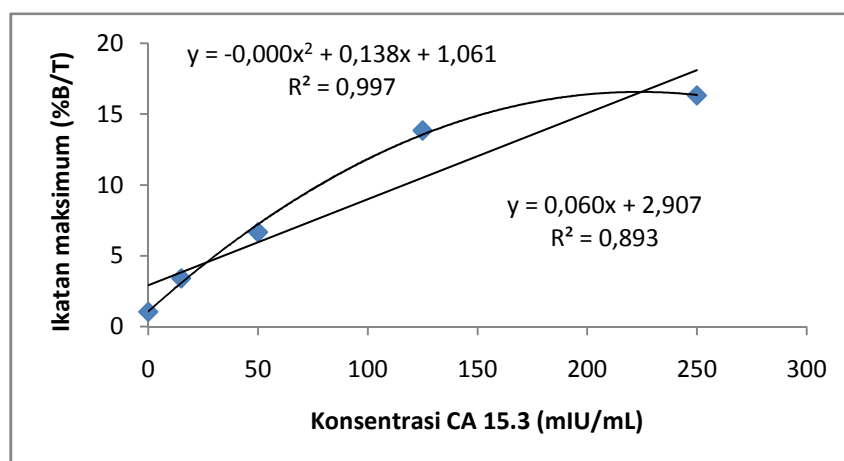
Pengulangan (n=6)	Konsentrasi CA 15.3 (mIU/mL) (QC_L)	Konsentrasi CA 15.3 (mIU/mL) (QC_H)
1.	36.19	54.39
2.	45.54	56.10
3.	35.94	48.18
4.	38.71	55.25
5.	38.39	49.17
6.	38.35	59.43
Nilai	Xrerata = 39,02, SD = 3,48 % CV = 8,94	Xrerata = 53,75, SD = 4,29 % CV = 7,99

Tabel 3. Hasil Perhitungan konsentrasi CA 15.3 untuk *inter assay*

Pengulangan (n=9)	Konsentrasi CA 15.3 (mIU/mL) (QC _L)	Konsentrasi CA 15.3 (mIU/mL) (QC _H)
1.	43.99	67.13
2.	37.83	50.71
3.	37.99	49.91
4.	44.91	53.81
5.	34.28	54.19
6.	42.27	50.90
7.	34.80	47.61
8.	46.57	63.48
9.	33.26	49.61
Nilai	X rerata= 39,54, SD = 4,72 % CV = 11,94	Xrerata= 54,15, SD = 6,70 % CV = 12,38

Untuk pengujian ketelitian *inter assay* dilakukan 9 kali pengulangan dengan 9 orang operator. Nilai %CV hasil pengujian adalah 11,94% untuk QC_L dan 12,38% untuk QC_H seperti terlihat pada **Tabel 2**. Dari kedua pengujian ketelitian *intra assay* dan *inter assay* tersebut kit IRMA CA 15.3 memenuhi persyaratan kit yang baik yaitu %CV<10% untuk *intra assay* sedangkan %CV<15% untuk *inter assay* [6]. Pengujian parameter assay meliputi nilai blanko,

nilai ikatan maksimum (*Maximum Binding, MB*) dan nilai serum kontrol. Nilai blanko atau dikenal dengan istilah persen ikatan tidak spesifik (%NSB) dan nilai ikatan maksimum (%B/T) akan menentukan kurva standar yang didapat. Dari hasil pengujian parameter *assay* berturut-turut didapatkan 1,05% nilai blanko dan 16,30% nilai ikatan maksimum, nilai ini memenuhi persyaratan kit yang baik[6] (%NSB<5% dan %B/T>10%).



Gambar 1. Kurva kalibrasi standar kit CA 15.3

Pada **Gambar 1** menunjukkan bahwa kurva kalibrasi standar CA 15.3 yang didapat memberikan

tingkat kepercayaan yang cukup tinggi ditunjukkan oleh nilai R² 0,8939 dengan persamaan garis

regresi $Y=0,0607X + 2,9071$. Dengan menggunakan persamaan garis tersebut perhitungan ketelitian yang dihasilkan telah memenuhi persyaratan kit yang baik, tetapi dari segi ketepatan seharusnya digunakan persamaan polinomial dengan R yang mendekati 1 (R^2 0,9971) dengan persamaan $Y= -0,0003X^2+0,1386X+1,0617$ sehingga kadar CA 15.3 yang dihasilkan mendekati kadar yang sebenarnya. Dari gambar 1 dapat dilihat bahwa untuk range konsentrasi 0 sampai 125 mIU/mL kurva terlihat curam dengan demikian perubahan konsentrasi CA 15.3 yang kecil mengakibatkan perubahan %B/T yang besar sehingga sangat sensitif, sedangkan pada konsentrasi diatas 125 mIU/mL kurva terlihat landai sehingga dengan perubahan konsentrasi kecil tidak memberikan perubahan %B/T sehingga kurang sensitif.

KESIMPULAN

Validasi kit IRMA CA 15.3 yang diproduksi secara lokal di PRR ini mempunyai batas deteksi 0,84 mIU/mL dengan ketelitian *intra assay* memberikan koefisien variasi (%CV) untuk QC_L (8,94%) dan QC_H (7,99%) sedangkan ketelitian *inter assay* untuk QC_L (11,94%) dan QC_H (12,38%) serta mempunyai parameter *assay* dengan %NSB dan B/T yang ditunjukkannya (1,05% untuk %NSB dan 16,30% untuk % B/T). Kit IRMA CA 15,3 ini telah memenuhi persyaratan kit yang baik.

DAFTAR PUSTAKA

1. **IAEA-TECDOC-1307**: *Development of kits for radioimmunoassay for tumor markers* IAEA, *Final report of a coordinated research project* 1997-2001, August 2002.
2. **Thematic Programme on Health Care (RAS 6.028)**, *In vitro Tumor Markers for the Detection and Management of Cancer*, Report of the Final Project Coordination Meeting, Lahore Pakistan, 18-22 June 2002.
3. **BEASTALL G H., COOK B., RUSTIN G J S AND JENNINGS J.**, 1991 *A review of the role of established tumor markers*, Ann Clin Biochem 29 : PP 5-18.
4. **BAGSHAW K D.**, 1975 *Immunological methods in the diagnosis and monitoring of tumor*, Medical oncology, Medical Aspects of malignant diseases, Blackwell Scientific Publications, London.
5. **European Group on Tumor Markers**, Anticancer Research 19, 1999, pp 2785-2820
6. **REDIATNING W., SUKIYATI D J.**, 2000, *Immunoraiometricassay (IRMA) Dalam Deteksi Dan pemantauan Kanker*, Jurnal Radioisotop dan Radiofarmaka Volume 3, Nomor 1, hal 55-70.
7. **WIDAYATI P., ARIYANTO A., SUTARI, ET AL**, 2008, Pembuatan Komponen Kit *Immunoraiometricassay (IRMA) Cancer Antigen 15.3 untuk Deteksi Kanker Payudara*, Jurnal Radioisotop dan Radiofarmaka Volume 11, hal 8-17, ISSN:1410-8542.
8. **WIDAYATI P., TRININGSIH., SETYOWATI S., ET AL**, 2009, Optimasi Assay kit IRMA CA 15.3 untuk Deteksi Dini Kanker Payudara, Posiding Seminar Nasional XII Kimia Dalam Pembangunan, hal 775-782, ISSN: 0854-4778.
9. <http://jurnal.farmasi.ui.ac.id/pdf/2004/v01n03/Harmita010301.pdf> Diakses : Selasa, 30 November 2010 pukul: 13.00

**PERMANENT SEED IMPLANT DOSIMETRY (PSID)TM VERSI 4.5
SEBAGAI PROGRAM ISODOSIS DAN TREATMENT PLANNING SYSTEM (TPS)
UNTUK BRAKITERAPI**

Indra Saptiama, Moch. Subechi, Anung Pujiyanto, Hotman Lubis, Herlan Setiawan
Pusat Teknologi Radioisotop dan Radiofarmaka (PTRR), BATAN
Kawasan Puspiptek Serpong, Tangerang Selatan, Indonesia

Email: Indra.saptiama@batan.go.id

ABSTRAK

PERMANENT SEED IMPLANT DOSIMETRY (PSID)TM VERSI 4.5 SEBAGAI PROGRAM ISODOSIS DAN TREATMENT PLANNING SYSTEM (TPS) UNTUK BRAKITERAPI.

Pengobatan kanker menggunakan radiasi terapi semakin berkembang. Salah satu metode radiasi terapi yang digunakan di bidang radioterapi adalah Brakiterapi. Brakiterapi merupakan metode radiasi terapi dimana sumber radiasi ditempatkan pada sel kanker secara langsung sehingga dosis yang diterima sel kanker mendapatkan dosis maksimal dan daerah yang normal mendapatkan dosis minimal. *Seed* I-125 telah berhasil dibuat untuk Brakiterapi di dalam negeri. Dalam rangka mendukung penanaman *seed* I-125 untuk Brakiterapi, diperlukan program komputer untuk perhitungan isodosis dan *Treatment Planning System* (TPS). Permanent *Seed Implant Dosimetry* (PSID) 4.5 merupakan salah satu program untuk perhitungan isodosis dan TPS yang dimiliki Pusat Radioisotop dan Radiofarmaka-BATAN. Dalam perhitungan isodosis, PSID 4.5 menggunakan formula 1D dan 2D berdasarkan AAPM-TG43 (*Association of American Physicist in Medicine- Task Group No.43*). Fungsi Anisotropi pada formula 1D hanya bergantung pada fungsi jarak sedangkan pada formula 2D bergantung pada fungsi jarak dan sudut sehingga formula 2D memiliki perhitungan isodosis yang lebih baik dibandingkan dengan menggunakan formula 1D. PSID 4.5 dapat menampilkan kontur isodosis dari sumber radiasi *seed* I-125 secara 2 dimensi (2D) dan 3 dimensi (3D). Program komputer isodosis dan TPS menggunakan PSID 4.5 diharapkan dapat membantu dalam proses perencanaan penanaman *seed* I-125 untuk Brakiterapi yang dilakukan oleh paramedis dan dapat mendukung pemakaian *seed* I-125 produksi dalam negeri.

Kata kunci: Brakiterapi, *Seed*, PSID 4.5, I-125, Isodosis.

ABSTRACT

PERMANENT SEED IMPLANT DOSIMETRY (PSID)TM 4.5 VERSION AS ISODOSE AND TREATMENT PLANNING SYSTEM (TPS) PROGRAMME FOR BRACHYTHERAPY.

The medical treatment using radiation therapy for cancer diseases is increasingly developed. One of the method used in radiotherapy is brachytherapy. Brachytherapy is radiation therapy method in which a radiation source is implanted in cancer cell directly so the dose accepted by cancer cell is the highest dose and the dose accepted by normal cell is the lowest dose. I-125 Seed have been made successfully in domestic. To support the implant of I-125 seed for brachytherapy needs computer programme for the isodose calculation and Treatment Planning System (TPS). Permanent Seed Implant Dosimetry (PSID) 4.5 is one of the isodose calculation and Treatment Planning System (TPS) programme that is owned by Center for Radioisotope and Radiopharmaceutical-BATAN. In isodose calculation, PSID 4.5 uses 1D formalism and 2D formalism based on AAPM-TG43 (*Association of American Physicist in Medicine- Task Group No.43*). Anisotropic function on 1D formalism depend on distance function while on 2D formalism count on distance and angle function therefore 2D formalism has isodose calculation better than 1D formalism usage. PSID 4.5 can display the isodose contour of the seed I-125 radiation source in 2 dimension (2D) and 3 dimension (3D). The computer programme of isodose calculation and TPS uses PSID 4.5 is expected able to help planning for seed I-125 implantation process for brachytherapy that used by paramedis and to support the usage of seed I-125 as domestic product.

Keywords: Brachytherapy, Seed, PSID 4.5, I-125, Isodose

PENDAHULUAN

Brakiterapi merupakan salah satu bentuk radiasi terapi dimana sumber radiasi ditempatkan sedekat mungkin/ dimasukkan pada daerah/jaringan yang sakit sehingga diharapkan daerah yang memerlukan pengobatan tersebut mendapatkan dosis yang maksimal dan daerah yang normal mendapatkan dosis yang minimal [1,2,3]. Umumnya brakiterapi digunakan sebagai pengobatan untuk *solid tumors* [3]. Beberapa bentuk metode brakiterapi telah dikembangkan diantaranya *seed* I-125 [4], *seeds* Au-198 [5], *microspheres* Y-90 [6], dan *jarum/wire* iridium-192 [7]. Beberapa metode tersebut telah terbukti efektif dalam pengobatan melalui terapi radiasi.

Brakiterapi dengan menggunakan sumber radiasi penanaman *seed* ke dalam tubuh telah berkembang sejak 25 tahun yang lalu [2]. *Seed* merupakan sebuah biji yang umumnya terbuat dari bahan logam titanium yang didalamnya berisi sumber radioisotop tertentu, salah satunya adalah I-125. Teknik brakiterapi menggunakan penanaman *seed* kedalam tubuh berdasarkan waktu terbagi atas penanaman *seed* sementara (*temporary implant seed*) dan penanaman *seed* permanen (*permanent implant seed*). Sedangkan berdasarkan dosis yang diterima terdiri atas *high dose rate* (HDR), *medium dose rate* (MDR), dan *low dose rate* (LDR). LDR memiliki laju dosis sampai dengan 2 Gy/jam, MDR memiliki laju dosis 2-12 Gy/jam, dan HDR memiliki laju dosis diatas 12 Gy/jam [8]. Penanaman *seed* dalam tubuh memerlukan perencanaan yang matang dalam menempatkan *seed* dan perhitungan dosis sehingga dosis yang diterima pada daerah yang sakit sesuai dengan dosis yang diinginkan. Oleh karena itu diperlukan *Treatment*

Planning System (TPS) yang dapat membantu dalam proses perencanaan penanaman *seed* kedalam tubuh sehingga *seed* dapat berada pada posisi yang optimal dan perhitungan dosis yang diterima sesuai harapan.

Pada tahun 2010, *Seed* I-125 telah berhasil dibuat oleh Pusat Radioisotop dan Radiofarmaka – BATAN Serpong [9]. Dalam usaha untuk mendukung pemakaian *seed* I-125 tersebut, PRR-BATAN memiliki 2 program komputer TPS yakni program TPS buatan dalam negeri yang dibuat oleh Ibon Suparman dkk [1] berbasis *Microsoft Visual Basic 6.0 for Windows* dan *Permanent Seed Implant Dosimetry (PSID)* versi 4.5. Kedua program TPS tersebut memiliki keunggulan masing-masing. Akan tetapi, pada makalah ini akan dipaparkan mengenai program *Permanent Seed Implant Dosimetry (PSID)* versi 4.5.

PERMANENT SEED IMPLANT DOSIMETRY (PSID) 4.5

Permanent Seed Implant Dosimetry (PSID) 4.5 digunakan dalam perhitungan isodosis untuk penanaman *seed* dengan sumber radioaktif radiasi rendah (LDR) pada prostat atau organ lainnya. Sistem operasi yang dapat digunakan untuk menjalankan PSID 4.5 adalah 32-bit *Windows™*, *Microsoft™*, *XP™* atau *Vista™*. Perangkat keras yang dapat digunakan adalah prosesor intel pentium 4 atau diatasnya, agar maksimal beroperasi menggunakan *dual* atau *quad core processors* dan memiliki *random access memory (RAM)* sebesar 2 GIBIBYTES. Selain itu, batas minimal *screen resolution* komputer yakni 1440 x 900 pixels.

TATA KERJA

Pada PSID 4.5 menyediakan 2 jenis perhitungan isodosis *seed* I-125 yang berbeda yakni menggunakan formula 1D dan formula 2D. Kedua metode perhitungan algoritma ini sama-sama berdasarkan AAPM-TG43 (*Association of American Physicist in Medicine- Task Group No.43*) [10]. Pada perhitungan laju dosis menggunakan formula 1D, sumber radioaktif dianggap berbentuk titik (*point source*). Sedangkan pada perhitungan laju dosis menggunakan formula 2D, sumber radioaktif berbentuk garis (*cylindrically symmetric line source*). Perbedaan perhitungan laju dosis menggunakan formula 1D dan 2D terletak pada formula perumusan dari fungsi anisotropi. Pendekatan perhitungan anisotropi pada formulasi 1D tidak bergantung orientasi sumbu longitudinal (*longitudinal axis*) dari sumber sehingga pada perhitungan anisotropi (ϕ) hanya memperhitungkan jarak radial dengan mengabaikan sudut dari posisi sumbu longitudinal. Berikut formula laju dosis () untuk formula 1D [10]:

$$\dot{D}(r) = S_k \cdot \Lambda \cdot \frac{G_L(r, \theta_o)}{G_L(r_o, \theta_o)} \cdot g_L(r) \cdot \phi_{an}(r)$$

- (r,) = laju dosis pada titik P (r,) (cGy/jam)
- S_k = kekuatan sumber kerma di udara (cGy.cm²/jam,U)
- Λ = tetapan laju dosis (cGy/jam/U)
- G(r,) = faktor geometri
- G(r_o, θ_o) = faktor geometri pada r = 1 dan $\theta_o = 90^\circ$
- $g_L(r)$ = fungsi dosis radial
- $\phi_{an}(r)$ = fungsi anisotropi

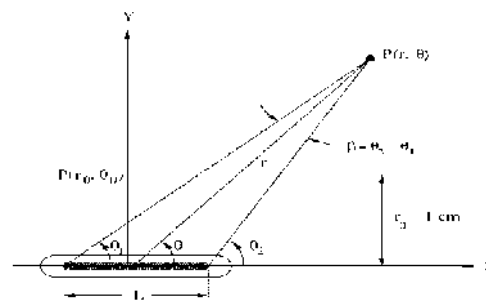
Pada formula 2D, perhitungan laju dosis bergantung pada jarak radial (r) dan sudut () [10]. Formula yang digunakan dalam formula 2D adalah ;

$$\dot{D}(r, \theta) = S_k \cdot \Lambda \cdot \frac{G_L(r, \theta)}{G_L(r_o, \theta_o)} \cdot g_L(r) \cdot F(r, \theta)$$

Dimana :

- (r,) = laju dosis pada titik P (r,) (cGy/jam)
- S_k = kekuatan sumber kerma di udara (cGy.cm²/jam,U)
- Λ = tetapan laju dosis (cGy/jam/U)
- G(r,) = faktor geometri
- G(r_o, θ_o) = faktor geometri pada r = 1 cm dan $\theta_o = 90^\circ$
- $g_L(r)$ = fungsi dosis radial
- F (r,) = fungsi anisotropi

Berikut sistem koordinat yang digunakan dalam perhitungan dosimetri brakiterapi sehingga dapat lebih jelas posisi suatu sumber pada posisi (r,) yang dapat dilihat pada Gambar 1 [10].



Gambar 1. Sistem koordinat yang digunakan pada perhitungan dosimetri brakiterapi [10]

Dimana :

- r = Jarak sumber aktif ke titik P (r,) (cm)
- L = Panjang sumber aktif (cm)
- θ = Besar sudut yang terbentuk dari titik P (r,) terhadap kedua ujung sumber aktif (radian)
- θ_o = Besar sudut di tengah sumber aktif antara P (r,) dan sumbu sumber aktif ($^\circ$)

Isodosis adalah titik – titik (posisi) pada jarak tertentu dari sumber radioaktif, yang memiliki laju dosis yang sama dari titik tengah tegak lurus sumber sehingga membentuk kontur isodosis pada sumber [1]. Akan tetapi, pada PSID 4.5 kontur isodosis yang dihasilkan bukan merupakan laju dosis melainkan dosis akumulatif jenuh dari sumber.

Hubungan antara laju dosis (\dot{D}) dengan dosis akumulatif (D) adalah ;

$$D = \dot{D} \cdot \int_{t=0}^{t=t} e^{-\lambda t} \quad (3)$$

Dimana :

- D = Dosis akumulatif (cGy)
- \dot{D} = Laju Dosis (cGy/jam)
- λ = Ketetapan peluruhan radioaktif (jam⁻¹)
- t = waktu (jam)

Dosis akumulatif jenuh adalah dosis akumulatif dimana jumlah dosis yang diterima tidak berbeda jauh seiring dengan bertambahnya waktu. Secara matematis, Dosis akumulatif jenuh terjadi ketika waktu tak terhingga (t = ∞) sehingga jika disubstitusi kedalam persamaan (3) menjadi

$$D = \dot{D} \cdot \int_{t=0}^{t=\infty} e^{-\lambda t} \quad (4)$$

Sehingga jika diselesaikan secara matematis didapat hubungan antara laju dosis (\dot{D}) dengan dosis akumulatif (D) yakni :

$$D = \frac{\dot{D}}{\lambda} \quad (5)$$

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pemilihan jenis *seed* perlu dilakukan sebelum membuat kontur isodosis. Pada PSID 4.5 disediakan beberapa macam *seed* yang akan digunakan dalam proses perhitungan isodosis. *Seed*

yang terdapat pada PSID 4.5 merupakan *seed manufactured* yang telah memiliki spesifikasi panjang sumber aktif, panjang fisik dan kekuatan air kerma tertentu. Berikut spesifikasi beberapa *seed* yang terdapat pada PSID 4.5 dan *seed* buatan dalam negeri pada Tabel 1;

Terlihat pada Tabel 1 bahwa *seed* buatan dalam negeri sangat mirip dengan *seed* dari Amersham dengan nomor model 6711 baik secara fisik maupun nilai dose rate constant. Dalam program isodosis PSID versi 4.5 belum terdapat database dari PRR-BATAN, oleh karena itu *seed* buatan Amersham 6711 dapat menjadi acuan dalam perhitungan isodosis.

Perhitungan dosis akumulatif menggunakan formula 1D dan 2D

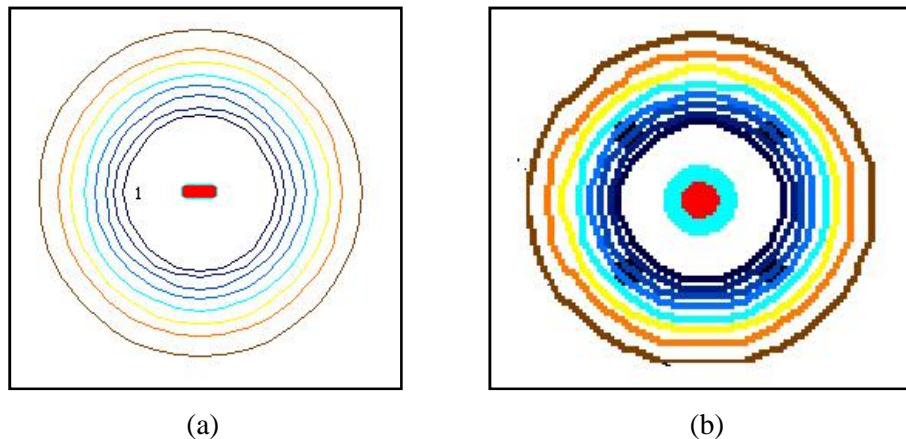
Perhitungan dosis akumulatif dilakukan pada PSID 4.5 dengan menggunakan *seed-125* buatan Bebig/Theragenic dengan nomor model 3631 dengan nilai dose rate constant sebesar 1.012 cGy/hU , kekuatan air kerma sebesar 1.27 U/mCi dan waktu paruh I-125 sebesar 59.4 hari. Perhitungan menggunakan 1 buah *seed-125* dengan radioaktivitas 1 mCi. Berikut hasil perhitungan dosis akumulatif menggunakan formula 1D dan 2D.

Tabel. 1 Spesifikasi *seed* I-125 yang terdapat pada PSID 4.5 dan buatan dalam negeri

Produk	Amersham		Bebig/Theragenic		PRR-BATAN
Nomor model	6702	6711	3631	2301	-
Panjang sumber aktif	3 mm	3 mm	3.5 mm	4 mm	3 mm
Panjang <i>seed</i>	4.6 mm	4.6 mm	4.6 mm	5 mm	5 mm
Dose rate constant ()cGy/hU	1.036	0.965	1.012	1.018	0.965
Bentuk sumber aktif	Bola resin	Batang perak	Batang keramik emas	Batang dan tungsten	Batang perak

Tabel 2. Hasil perhitungan dosis akumulatif menggunakan formula 1D dan 2D

Jarak	90°		45°		0°	
	1D	2D	1D	2D	1D	2D
0.5 cm	102.783 Gy	106.181 Gy	102.783 Gy	105.543 Gy	102.783 Gy	53.965 Gy
1.0 cm	24.729 Gy	26.335 Gy	24.729 Gy	24.719 Gy	24.729 Gy	14.051 Gy
1.5 cm	10.374 Gy	11.048 Gy	10.374 Gy	10.295 Gy	10.374 Gy	6.137 Gy
2 cm	5.374 Gy	5.273 Gy	5.374 Gy	5.332 Gy	5.374 Gy	3.348 Gy
3 cm	1.926 Gy	2.053 Gy	1.926 Gy	1.906 Gy	1.926 Gy	1.258 Gy
4 cm	0.841 Gy	0.894 Gy	0.841 Gy	0.833 Gy	0.841 Gy	0.556 Gy
5 cm	0.409 Gy	0.435 Gy	0.409 Gy	0.407 Gy	0.409 Gy	0.283 Gy



Gambar. 2 Hasil kontur isodosis menggunakan formula 1D
 a. Kontur isodosis sumber aktif pada posisi lateral.
 b. Kontur isodosis sumber aktif pada posisi kaodal

Pada Tabel 2 terlihat bahwa perhitungan dosis akumulatif dengan menggunakan formula 1D memiliki nilai yang sama pada setiap sudut yang berbeda dengan jarak yang tetap. Sedangkan perhitungan dosis akumulatif menggunakan formula 2D, dosis akumulatif yang dihasilkan pada setiap sudut berbeda walaupun pada jarak yang sama. Hasil kontur isodosis menggunakan formula 1D dapat dilihat pada Gambar 1, yang menunjukkan tidak terjadi perbedaan kontur isodosis baik pada posisi lateral maupun kaodal. Keduanya memiliki pola kontur isodosis yang sama. Sedangkan pada Gambar 2. menunjukkan kontur isodosis menggunakan formula 2D dimana pola kontur isodosis sumber aktif pada posisi lateral dan kaodal

berbeda. Pada posisi lateral, pada jarak yang sama memiliki dosis akumulatif yang berbeda sehingga tidak membentuk pola lingkaran akan tetapi pada posisi kaodal memiliki dosis akumulatif yang sama pada jarak yang sama pula sehingga pola kontur isodosis menyerupai lingkaran. Hal ini telah dijelaskan sebelumnya bahwa perhitungan isodosis pada 1D, fungsi anisotropi tidak dipengaruhi oleh sudut pada bidang longitudinal sehingga menghasilkan dosis akumulatif yang sama pada setiap sudutnya dan menghasilkan pola kontur isodosis yang sama baik pada posisi lateral maupun kaodal. Akan tetapi, perhitungan isodosis pada 2D, fungsi anisotropi merupakan fungsi dari jarak dan sudut sehingga menghasilkan nilai dosis akumulatif

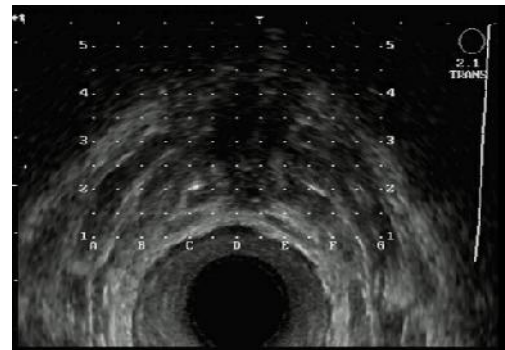
yang berbeda di setiap jarak dan sudutnya. Hal ini terlihat pada pola kontur isodosis dari sumber aktif posisi lateral karena pada posisi lateral sumber aktif tidak dapat dianggap lagi sebagai sumber titik melainkan sebagai sumber garis. Oleh karena itu, perhitungan isodosis menggunakan formula 2D lebih disarankan karena memperhitungkan jarak dan sudut pada bidang longitudinal sehingga memiliki akurasi perhitungan yang lebih baik dibandingkan dengan menggunakan formula 1D.

Perencanaan *implant seed* menggunakan PSID 4.5

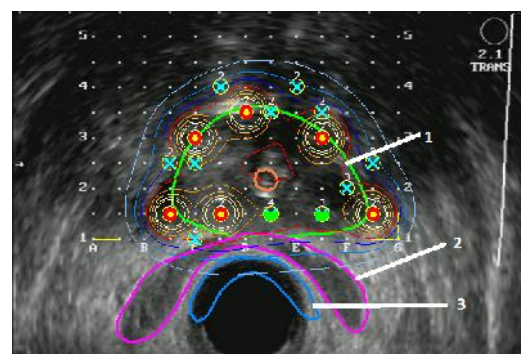
Pada PSID 4.5 mengenal secara garis besar 2 sistem perencanaan dalam penanaman *seed* I-125 yakni sebelum penanaman *seed* I-125 (*Pre-planning*) dan pasca penanaman *seed* I-125 (*Post-planning*). Tahap *Pre-planning* merupakan tahap dimana *seed* belum ditanamkan ke dalam tubuh sedangkan tahap *post-planning* adalah tahap dimana *seed* telah tertanam dalam tubuh dengan tujuan mengevaluasi hasil penanaman *seed* pada saat tahap *pre-planning*. Pada saat perencanaan penanaman *seed* I-125 diperlukan gambar baik offline maupun online yang dapat dijadikan sebagai *reference planes*. Gambar dapat diambil melalui pencitraan dari CT scan, MRI, Ultrasound atau lainnya. Gambar 3. merupakan salah satu contoh pencitraan menggunakan Ultrasonografi (USG) yang telah tersedia pada software PSID 4.5.

Penentuan kontur organ pada gambar dilakukan secara manual dimana setiap warna kontur mewakili organ tertentu. Setelah itu, tahap selanjutnya adalah penanaman *seed* pada organ yang sakit. Jumlah dan posisi *seed* ditentukan berdasarkan dosis yang diharapkan atau ditentukan sebelumnya. Hasil isodosis secara langsung dapat diketahui

melalui kontur isodosis yang terdapat disekitar *seed*. Berikut salah satu penampilan hasil penanaman *seed* menggunakan PSID 4.5 pada Gambar 4.



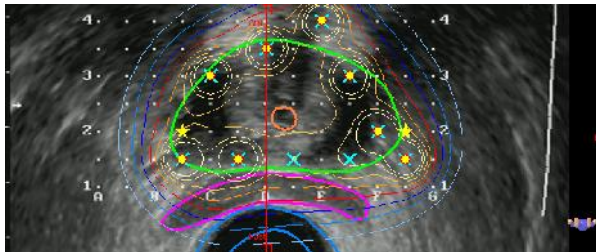
Gambar 3. Contoh gambar menggunakan pencitraan USG



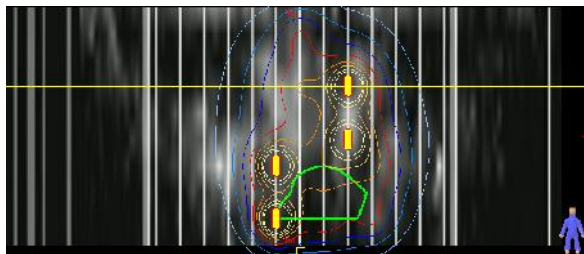
Gambar 4. Hasil penanaman *seed* menggunakan PSID 4.5

Pada Gambar 4. terlihat 2 jenis kontur yang berbeda yakni kontur dengan garis tebal dan garis tipis. Kontur garis tebal merupakan kontur organ dimana warna mewakili masing-masing organ. Kontur 1 mewakili batasan organ *prostate*. Kontur 2 mewakili batasan organ *seminal vesicles*. Kontur 3 mewakili batasan organ *rectum*. Kontur garis tipis merupakan kontur isodosis yang mewakili hasil perhitungan dosis akumulatif yang diterima pada daerah tertentu. Setiap garis kontur mewakili dosis akumulatif tertentu. Semakin dekat dengan *seed* maka semakin besar nilai dosis akumulatifnya.

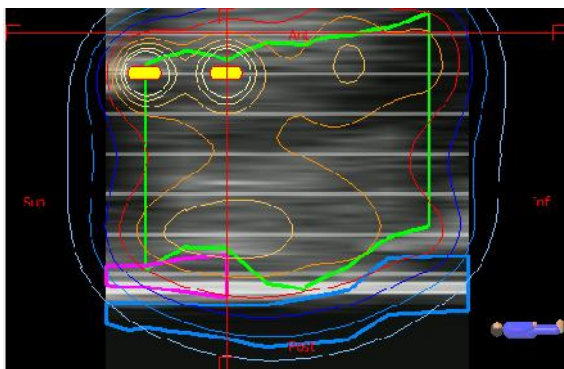
Penampilan kontur isodosi yang dapat dilihat secara 2 dimensi (2D) maupun 3 dimensi (3D). Pada Gambar 5 merupakan penampilan kontur secara 2 dimensi (2D).



(a)



(b)



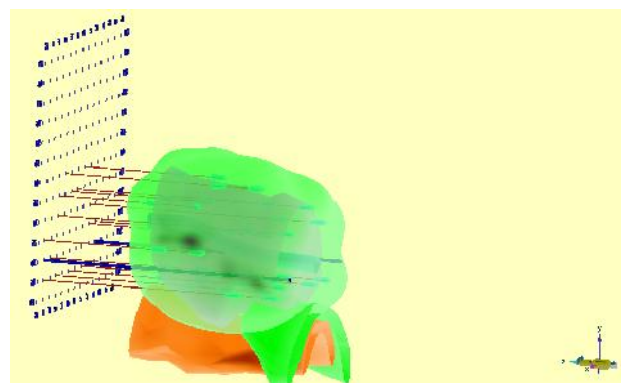
(c)

Gambar 5. (a) penampakan secara kaodal
(b) penampakan secara anterior-pasterior
(c) penampakan secara lateral

Pada Gambar.5 terlihat kontur isodosi dengan 3 penampakan yang berbeda yakni penampakan secara kaodal, anterior-pasterior, dan lateral. Secara umum, Tubuh dibagi atas 3 sumbu yakni sumbu x (dari kiri ke kanan tubuh), sumbu y (dari atas ke bawah tubuh) dan sumbu z (dari belakang ke depan tubuh) sehingga tubuh dapat

dibagi 3 bidang yakni bidang xy (bidang koronal), bidang xz (bidang tranversal), dan bidang yz (bidang sagital). Penampakan secara kaodal merupakan penampakan yang dilihat dari sisi bawah tubuh atau bidang tranversal. Penampakan secara anterior-posterior (AP) merupakan penampakan yang dilihat dari sisi depan tubuh atau bidang koronal. Penampakan secara lateral merupakan penampakan yang dilihat dari sisi samping tubuh atau bidang sagital.

Pada Gambar 6 menunjukkan hasil garis kontur yang telah dibuat secara kontinu di setiap gambar pada *reference planes* ditampilkan secara 3 dimensi (3D). Posisi *seed* juga terlihat pada Gambar 6 yang terdapat didalam organ prostat beserta kontur isodosisnya secara 3D. Secara garis besar, penampilan 3D pada PSID 4.5 dapat memberikan gambaran mengenai bentuk dan besaran suatu kanker pada organ yang sakit serta pencitraan lebih baik mengenai gambaran secara keseluruhan organ-organ yang terlibat.



Gambar 6. Penampakan kontur secara 3 dimensi (3D)

KESIMPULAN

Perhitungan isodosis menggunakan Program *Permanent Seed Implant Dosimetry* (PSID) 4.5 menggunakan formula 1D dan 2D. Fungsi Anisotropi pada formula 1D hanya bergantung pada fungsi jarak sedangkan pada formula 2D bergantung pada fungsi jarak dan sudut sehingga formula 2D memiliki perhitungan isodosis yang lebih baik dibandingkan dengan menggunakan formula 1D. PSID 4.5 memiliki tampilan baik secara 2 dimensi (2D) maupun 3 dimensi (3D) beserta kontur isodosis yang dihasilkan. Program komputer isodosis dan TPS menggunakan PSID 4.5 diharapkan dapat membantu dalam proses perencanaan penanaman *seed* I-125 untuk Brakiterapi yang dilakukan oleh paramedis dan dapat mendukung pemakaian *seed* I-125 produksi dalam negeri.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Pusat Rekayasa Perangkat Nuklir (PRPN) atas hibah program isodosis dan TPS *Permanent Seed Implant Dosimetry* (PSID) versi 4.5 dan Dr Ibon Suparman atas bimbingannya mengenai pemahaman isodosis.

DAFTAR PUSTAKA

1. SUPARMAN I., SOENARJO S., PRASETIO H., Program Komputasi isodosis dan TPS *Seed* ¹²⁵I untuk Brakiterapi. *Jurnal Radioisotop dan Radiofarmaka*. Vol 14 No 2 Oktober 2011.
2. BAHN D K., " Treatment of Prostate Cancer : Radioactive *Seed* Implantation", *Cancer News on the Net*, Department of Radiology, Crittenton Hospital, Rochester, 2011.
3. ZUBILLAGA M., BOCCIO J., ET AL, Pirocarbonat[™]: A new radiopharmaceutical labelled with ³²P for the treatment of solid tumors, therapeutic action and radiodosimetric calculations. *School of pharmacy and biochemistry, University of Buenos Aires*.
4. MATZKIN H., KAVER I., STENGER A., ET AL, Iodine-125 brachytherapy for localized prostate cancer and urinary morbidity: a prospective comparison of two seed implant methods-preplanning and intraoperative planning. *Urology* 62 (3), 2003
5. CRUSINBERRY R A., KRAMOLOWSKY E V., AND LOENING S A., Percutaneous transperineal placement of gold-198 *seed* for treatment of carcinoma of the prostate. *The prostate*. 11 (1987) 56-67.
6. ENRHARDT G J., DAY D., Therapeutic use of ⁹⁰Y microspheres. *Nucl. Med. Biol.* 14 (1987) 233-242.
7. GENKA T., REDIATNING W., MUTALIB A., Low dose rate Ir-192 wire source for brachytherapy. *Jurnal radioisotop dan radiofarmaka*, vol 2 no 1, 1999.
8. AWALUDIN R., Pemanfaatan radioisotop untuk mencegah restenosis pada jantung, *alara*, vol 8, No 1, 2006.
9. PUJIYANTO A., SUBECHE M., MUJINAH., ET AL, Pembuatan sumber radiasi *seed* brakiterapi I-125 untuk pengobatan kanker. *Jurnal Radioisotop dan radiofarmaka* vol 15, No 1, April 2012
10. RIVARD M J., BUTLER W M., DEWERD L A., ET AL, Supplement to the 2004 update of the AAPM task group No. 43 report. *Med. Phys.* 34 (6), June 2007.

MEKANISME LOKALISASI SEDIAAN RADIOFARMAKA PADA ORGAN TARGET

Sunarhadijoso Soenarjo

Pusat Teknologi Radioisotop dan Radiofarmaka, BATAN
E-mail : soenarjo@batan.go.id; ssunarhadijoso@yahoo.com

ABSTRAK

MEKANISME LOKALISASI SEDIAAN RADIOFARMAKA PADA ORGAN TARGET.

Perkembangan radiofarmaka untuk tujuan terapi maupun diagnosis semakin luas ketika kemudian diketahui adanya fenomena baru dalam mekanisme lokalisasi sediaan radiofarmaka di dalam tubuh. Lokalisasi radiofarmaka pada organ target tidak hanya berdasarkan proses fisiologis dan metabolisme biasa, tetapi beberapa jenis anomali organ dapat memberikan "sinyal" yang dapat menarik, mengakumulasi dan menahan secara spesifik senyawa substrat tertentu, sehingga radiofarmaka dengan struktur substrat tersebut akan terlokalisasi pada organ target secara spesifik pula. Tulisan ini mengelompokkan secara sederhana mekanisme lokalisasi radiofarmaka pada organ target ke dalam 2 kelompok, yaitu mekanisme non-spesifik yaitu mengikuti fisiologis dan metabolisme secara normal, dan mekanisme spesifik yang dapat dibedakan lagi menjadi mekanisme spesifik proses yang berbasis pada reaksi biokimia yang karakteristik dan mekanisme spesifik penyakit yang berbasis pada karakteristik penyakit yang tertentu. Uraian masing-masing kelompok disertai pula dengan beberapa contoh dan diharapkan dapat memperluas pemahaman dan wawasan dalam menyikapi dan menerima keberadaan dan aplikasi ilmu pengetahuan dan teknologi nuklir, khususnya di bidang kesehatan.

Kata kunci : sediaan radiofarmaka, mekanisme lokalisasi, mekanisme non-spesifik, spesifik proses, spesifik penyakit.

ABSTRACT

LOCALIZATION MECHANISM OF RADIOPHARMACEUTICAL PREPARATIONS ON THE TARGET ORGAN.

The development of radiopharmaceuticals for diagnostic or therapeutic purposes was widely growing as new phenomenon in the in-body-localization mechanisms of radiopharmaceutical preparation was known. Radiopharmaceutical localization in target organs is not only based on usual physiological and metabolic processes, but some types of organ anomalies can provide "signals" that can be specifically attract, accumulate and retain certain specific substrate compound, so the radiopharmaceutical having such substrate structure will be specifically localized to the target organ. This paper plainly presents the localization mechanism of radiopharmaceutical preparations in the target organs into 2 groups, namely non-specific mechanisms that follow the normal physiological and metabolic processes, and the specific mechanisms that can be distinguished anymore as the process specific mechanism based on the characteristic biochemical reactions and the diseases specific mechanism based on the characteristics of certain disease. The description of each group is accompanied by several examples and is expected to broaden the understanding and insight in dealing with and accept the existence and application of nuclear science and technology, particularly in the health field.

Keywords : radiopharmaceuticals preparations, mechanisms of localization, non-specific mechanism, process specific mechanism, disease specific mechanism.

PENDAHULUAN

Penggunaan radiofarmaka domestik di Indonesia dimulai pada tahun 1966 dengan dioperasikannya Reaktor TRIGA Mark II di Bandung untuk produksi radioisotop [1]. Berbagai macam produk radioisotop yang dihasilkan digunakan untuk penelitian di bidang biologi (^{24}Na , ^{32}P , ^{51}Cr , ^{131}I), pertanian (^{32}P), hidrologi (^{24}Na , ^{82}Br dan ^{51}Cr) sementara berbagai produk radiofarmaka bertanda $^{99\text{m}}\text{Tc}$ atau ^{131}I digunakan di bidang kesehatan. Sejak saat itu teknologi proses dan aplikasi radiofarmaka domestik terus berkembang, dan dewasa ini di samping radioisotop yang dapat dipandang sebagai generasi pertama seperti disebutkan di atas, di lingkungan domestik telah pula dapat dibuat beberapa jenis radioisotop medik generasi yang baru, misalnya ^{153}Sm , ^{186}Re , $^{115\text{m}}\text{In}$, ^{177}Lu , ^{125}I , ^{64}Cu [2-7] dan masih beberapa yang lain lagi. Beberapa jenis radioisotop medik generasi baru produk domestik tersebut telah digunakan lebih lanjut untuk pembuatan sediaan radiofarmaka, sementara beberapa yang lain masih dalam taraf kemandapan teknik produksi untuk sampai pada prosedur baku dengan reproduktibilitas yang baik.

Seiring dengan perkembangan dan tuntutan kebutuhan di bidang kedokteran nuklir, berbagai macam sediaan radiofarmaka produk domestik juga berhasil dibuat dan digunakan untuk tujuan diagnosis maupun terapi. Banyak yang telah dimanfaatkan sesuai peruntukannya, dan beberapa yang lain masih dalam taraf uji klinis atau uji pre-klinis sebelum dapat di lepas secara luas di lingkungan pihak pengguna. Perkembangan radiofarmaka semakin luas ketika kemudian diketahui adanya fenomena baru dalam mekanisme akumulasi sediaan radiofarmaka di dalam tubuh.

Mekanisme akumulasi radiofarmaka ternyata tidak hanya melalui proses metabolisme dan fisiologi normal dengan mengikuti sistem aliran darah, tetapi juga dapat melalui reaksi biokimia spesifik antara substrat radiofarmaka dengan sistem biomolekuler pada jaringan target yang mengalami kanker atau inflamasi. Reaksi biokimia spesifik ini dapat berupa, misalnya, reaksi imunologi antigen – antibodi, reaksi enzim – substrat ataupun reaksi ligan – reseptor. Beberapa jenis anomali organ dapat memberikan ”sinyal” yang dapat secara spesifik menarik, menangkap dan menahan secara spesifik senyawa substrat tertentu, sehingga radiofarmaka dengan struktur substrat tersebut akan terlokalisasi pada anomali organ secara spesifik pula.

Dengan adanya fenomena akumulasi yang spesifik ini, maka tindakan terapi radiomedik dapat dilakukan dengan lebih akurat karena potensi penyebaran radiofarmaka pada jaringan non-target dapat lebih diminimalkan. Di sisi lain untuk kepentingan diagnosis juga terjadi perkembangan paradigma diagnosis yang signifikan, dari yang paling sederhana untuk penyidikan morfologi dan anatomi organ, fungsi fisiologis jaringan, studi perfusi dan arteri koroner sampai fenomena molekuler biokimia dan imunologi.

Tulisan ini mencoba memberikan ilustrasi secara sederhana bagaimana berbagai jenis mekanisme akumulasi atau lokalisasi sediaan radiofarmaka telah memungkinkan kapabilitas yang luar biasa bagi sediaan radiofarmaka untuk dapat memberikan informasi diagnosis dan/atau efek terapi dengan akurasi dan efikasi yang tinggi. Diharapkan tulisan ini dapat menjadi sumber perluasan wawasan dan pemahaman mengenai kinerja prosedur klinis kedokteran nuklir dalam kaitannya dengan

karakteristika penggunaan radiofarmaka sebagai bagian dari penerimaan keberadaan dan aplikasi ilmu pengetahuan dan teknologi nuklir, khususnya di bidang kesehatan.

RADIOFARMAKA ADALAH OBAT.

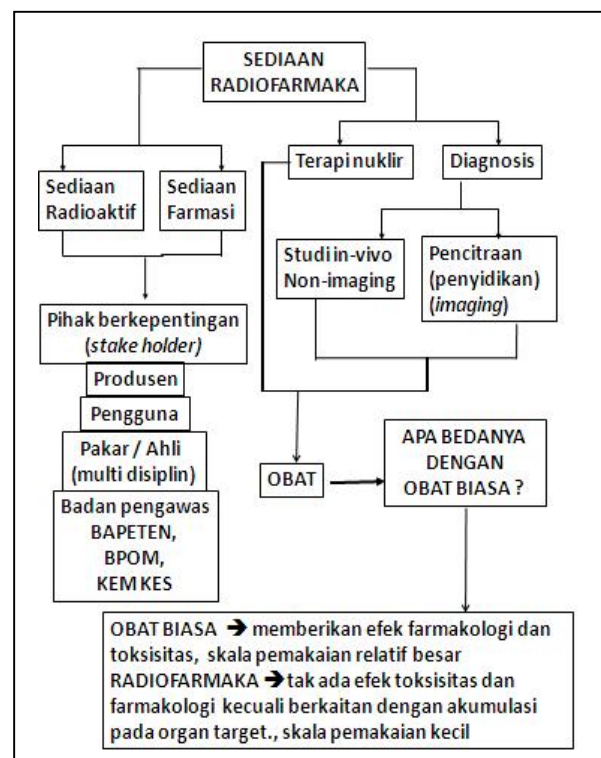
Secara sederhana sediaan radiofarmaka dapat didefinisikan sebagai sediaan radioaktif terbuka yang dipergunakan secara *in vivo* untuk tujuan diagnosis dan/atau terapi. Sebagai suatu sediaan radioaktif yang digunakan dalam diagnosis dan terapi untuk manusia maka sediaan radiofarmaka harus memenuhi kriteria yang diatur dan ditetapkan oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan, Kementerian Kesehatan maupun Badan Pengawas Tenaga Nuklir. Korelasi dan perbedaan antara sediaan radiofarmaka dengan sediaan obat pada umumnya dapat ditunjukkan pada Gambar 1.

Perkembangan teknologi kedokteran nuklir telah mendorong dan menuntut pengembangan jenis dan karakter baru sediaan radiofarmaka, dari jenis radiofarmaka yang sederhana menjadi jenis radiofarmaka target spesifik. Dari radiofarmaka perunut fisiologis konvensional dengan karakter biodistribusi dan lokalisasi yang berbasis sifat-sifat fisika dan kimia melalui proses fisiologis dan metabolisme normal menjadi radiofarmaka target molekuler spesifik dengan karakter biodistribusi atau lokalisasi berdasarkan interaksi biokimia atau interaksi biologis yang spesifik antara molekul substrat dengan molekul pada jaringan organ target.

Dalam kaitannya dengan penanganan berbagai kasus kanker, peran mapan radiofarmaka konvensional dalam deteksi dini kanker dan memberikan gambaran sejauh mana sebaran kanker (metastasis) sudah tidak mencukupi lagi.

Radiofarmaka diharapkan pula dapat mengambil peran menjadi pedoman penanganan kanker dan mengkarakterisasi biologi kanker secara *in-vivo*.

Hal tersebut di atas dirasakan penting mengingat dewasa ini penyakit kanker masih merupakan masalah kesehatan yang utama di Indonesia, bahkan di seluruh dunia. Data yang diterbitkan dalam laporan Proyek Globocan 2012 dari *Internasional Agency for Research of Cancer*, WHO, [8] menunjukkan bahwa terjadi sekitar 194.528 kematian akibat kanker dari sekitar 299.673 kasus kanker di Indonesia pada tahun 2012, sementara prevalensi selama 5 tahun diperkirakan mencapai 644.624 kasus.



Gambar 1. Korelasi dan perbedaan sediaan radiofarmaka dan sediaan obat pada umumnya.

LOKALISASI RADIOFARMAKA

Yang dimaksud dengan lokalisasi radiofarmaka adalah pengumpulan atau akumulasi radiofarmaka di dalam organ tubuh tertentu setelah

radiofarmaka tersebut dimasukkan ke dalam tubuh, baik secara oral maupun injeksi. Pemahaman mengenai fenomena dan mekanisme lokalisasi ini diperlukan agar efek keradioaktifan sediaan radiofarmaka yang dimasukkan ke dalam tubuh dapat dibatasi hanya pada jaringan atau organ tubuh yang dikehendaki saja.

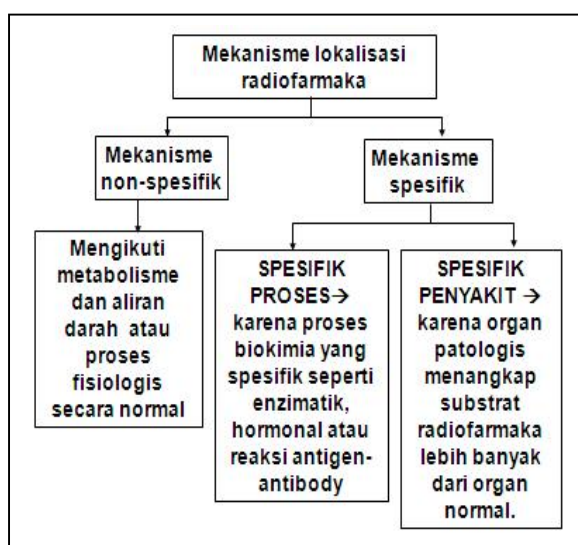
Pada dasarnya mekanisme lokalisasi ini tidak bersifat unik untuk sediaan radiofarmaka saja, melainkan dapat juga diberlakukan untuk menjelaskan fenomena lokalisasi sediaan lainnya termasuk senyawa obat konvensional [9]. Untuk suatu jenis tertentu radiofarmaka, mekanisme lokalisasi juga tidak terbatas pada satu mekanisme yang sederhana, tetapi juga melibatkan proses lain seperti pengiriman ke jaringan dan retensi dalam sel. Selain itu, lokalisasi beberapa radiofarmasi mungkin melibatkan kombinasi dari lebih dari satu mekanisme [9-12], walaupun demikian, secara sederhana pengelompokan mekanisme lokalisasi radiofarmaka dapat dinyatakan seperti terlihat pada Gambar 2 [13].

Mekanisme lokalisasi memberikan konsekuensi akumulasi atau penangkapan radiofarmaka dalam organ dapat terjadi dalam 3 kemungkinan berikut ini :

1. Radiofarmaka terakumulasi pada jaringan target normal

Dalam hal jaringan target normal tidak dipengaruhi oleh keadaan patologis yang tertentu, maka radiofarmaka yang mengalami metabolisme atau proses fisiologis normal akan terakumulasi pada jaringan target tertentu secara otomatis mengikuti proses fisiologis yang semestinya. Jaringan target yang mengalami gangguan atau anomali dari keadaan normal tidak dapat

mengakumulasi radiofarmaka sebagaimana mestinya. Di sisi lain, bila jaringan target normal dipengaruhi oleh keadaan patologis (disekitarnya) maka keadaan patologis tersebut menimbulkan reaksi internal dalam jaringan target normal sebagai upaya tubuh untuk melindungi diri dari pengaruh keadaan patologis tersebut. Reaksi internal tersebut mengakibatkan akumulasi yang lebih kuat pada jaringan target normal.



Gambar 2. Pengelompokan mekanisme lokalisasi radiofarmaka.

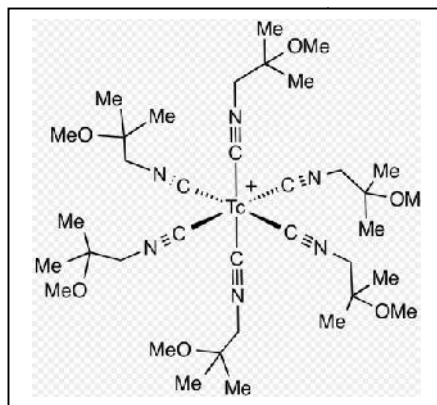
2. Radiofarmaka terakumulasi pada membran sel/jaringan target yang patologis.

Keadaan patologis yang tertentu pada sel atau jaringan (misalnya terjadinya kanker) akan mendorong pembentukan antigen atau *receptor* protein atau zat lainnya pada membrane sel atau jaringan tersebut, yang secara spesifik akan menarik dan mengikat suatu substrat tertentu yang terbawa oleh aliran darah. Dengan demikian apabila struktur radiofarmaka mengandung struktur substrat antibodi atau struktur protein tertentu maka radiofarmaka akan terakumulasi pada membran sel/jaringan patologis melalui

suatu interaksi biokimia yang spesifik dengan antigen atau *receptor* protein tersebut di atas.

3. Radiofarmaka terakumulasi pada jaringan target yang abnormal atau jaringan target yang patologis.

Beberapa macam sediaan radiofarmaka mengandung struktur senyawa substrat yang dapat merupakan indikator prognostik dari (atau untuk) jenis kanker tertentu. Misalnya, sediaan ^{99m}Tc -Sestamibi (= ^{99m}Tc -Hexakis-methoxyisobutylisonitrile), seperti ditunjukkan pada Gambar 3 [14], mempunyai basis struktur metoksi-isobutilisonitril yang telah dikenal merupakan indikator prognostik dari (atau untuk) kanker payudara [15,16]. Radiofarmaka seperti ini akan terlokalisasi secara spesifik pada organ kritis patologis, karena organ yang patologis akan menangkap substrat radiofarmaka jauh lebih kuat dari pada jaringan atau organ lain yang normal.



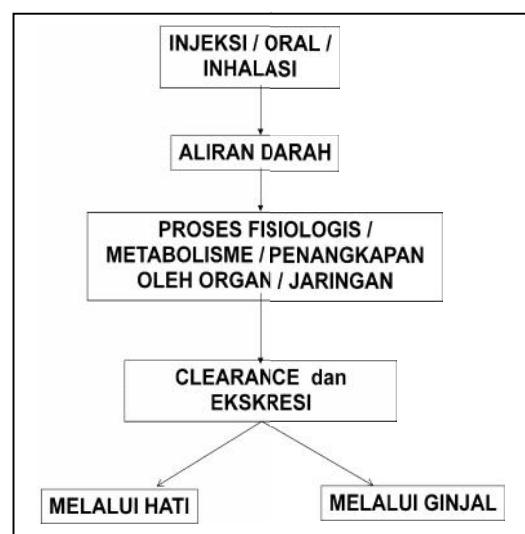
Gambar 3. Struktur radiofarmaka ^{99m}Tc -Sestamibi dengan basis struktur metil-isobutil-isonitril.

Pada uraian berikut ini, mekanisme lokalisasi radiofarmaka diuraikan secara rinci disertai dengan contoh-contoh yang terkait. Penjelasan tidak berarti menyatakan bahwa hanya radiofarmaka yang dicontohkan yang mempunyai mekanisme lokalisasi yang disebutkan, juga tidak

berarti bahwa mekanisme lokalisasi yang disebutkan hanya berlaku atau terjadi pada radiofarmaka yang dicontohkan. Uraian mengenai lokalisasi radiofarmaka yang disertai dengan tinjauan aspek klinik-medisnya dapat dipelajari lebih mendalam pada beberapa literatur yang juga disertakan sebagai bahan acuan dalam menyusun tulisan ini [9-13,17,18]

MEKANISME MELALUI PROSES FISIOLIS NORMAL

Radiofarmaka mengalami metabolisme dan terakumulasi pada jaringan/atau organ normal setelah mengikuti aliran darah menuju organ/jaringan tersebut melalui proses fisiologis normal seperti ditunjukkan pada Gambar 4. Seperti halnya proses lokalisasi melalui mekanisme lainnya, selang waktu maksimum untuk sampai pada organ kritis dapat diamati melalui pemotretan berulang pasca injeksi atau pemasukan sediaan pada pasien, dari beberapa arah yang diperlukan, dengan menggunakan perangkat kamera gamma. Keadaan patologis ditandai dengan tidak terakumulasinya keradioaktifan dalam organ yang bersangkutan.



Gambar 4. Alur lokalisasi radiofarmaka melalui proses fisiologis normal

Ada beberapa macam proses fisiologis yang memungkinkan akumulasi atau lokalisasi sediaan radiofarmaka yang tertentu pada organ kritis yang tertentu. Berikut ini diuraikan masing-masing proses yang dimaksudkan, disertai dengan contoh-contohnya masing-masing.

1. Proses transport aktif.

Mengikuti karakter metabolisme atau proses fisiologi normal dalam tubuh yang membawa radiofarmaka melewati membran sel dan masuk ke dalam sel/jaringan kritis atau organ target. Proses transport aktif ini memerlukan energi, biasanya berasal dari ATP. Berikut ini beberapa contoh fenomena transport aktif pada lokalisasi radiofarmaka.

- a). Kapsul atau larutan injeksi $\text{Na}^{131/123}\text{I}$ untuk penyidikan tiroid. Spesi ion iodida berperan dalam metabolisme pembentukan hormon tiroid dalam kelenjar tiroid, diubah menjadi thyroglobulin dan kemudian mengalami organifikasi menjadi T3 dan T4 yang tertahan di tiroid sampai 3 minggu [19] sebelum terekskresi melalui ginjal.
- b). $^{201}\text{Tl(I)}$ -klorida mengandung ion Tl^+ dengan ukuran yang sangat mirip dengan ion K^+ , sehingga akan mengikuti rute aliran dari jantung – hati – otot bersama-sama dengan ion K^+ . Terekskresi sedikit demi sedikit melalui ginjal (waktu biologis sampai 10 hari) karena rute alirannya mengalami siklus berulang . Digunakan untuk diagnosis jantung koroner.
- c). $^{99\text{m}}\text{Tc-MAG3}$ mengalami sekresi melalui sistem tubular (80 %) dan glomerulus (20 %) [19]. Digunakan untuk pencitraan ginjal dan untuk menghasilkan kurva renogram yang memberikan gambaran fungsi ginjal.

2. Proses fagositosis.

Terminologi fagositosis diartikan sebagai fenomena suatu sel yang “menelan” partikel dan menahannya untuk tetap berada di dalam sel tersebut [9]. Salah satu contoh fenomena ini adalah sel Kupffer dalam sistem retikuloendotelial (*reticuloendothelial system*, RES) di organ hati (*liver*) yang “menelan” dan menahan partikel mikrokoloid. Radiofarmaka $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - sulfur kolloid atau $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - Mikrokoloid (< 4 μm), misalnya, akan ditangkap oleh sel Kupffer sehingga secara normal dan uniform terdistribusikan pada hati. Pencitraan hati dapat dilakukan pada 10 menit pasca injeksi dalam rentang waktu yang relative panjang karena *clearance* dalam darah berlangsung cepat dan waktu tinggal dalam hati cukup lama [19]. Apabila terdapat suatu kelainan yang mengakibatkan gangguan fungsi hati karena kekurangan sel Kupffer (misalnya akibat tumor, inflamasi atau lainnya), akan tampak bagian kosong pada daerah tersebut (*cold area*). Apabila secara keseluruhan organ hati kekurangan sel Kupffer akan terjadi akumulasi keradioaktifan yang lebih dari normal pada limpa dan sumsum tulang, sementara hati tidak mengakumulasi keradioaktifan.

3. Proses blokade kapiler.

Proses blokade kapiler diartikan sebagai embolisasi (pemerangkapan fisik) partikel pada pembuluh darah kapiler atau pre-kapiler arteri [9,19]. Radiofarmaka koloid yang berukuran lebih besar dari diameter pembuluh kapiler tersebut (misal pada radiofarmaka $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - Makroagregat albumin) memblokade pembuluh kapiler sehingga mengalami penyumbatan

(*embolism*). Karena blokade kapiler ini maka keradioaktifan akan tertahan di luar paru-paru dan terjadi *cold spot* pada sebagian dari paru-paru, menunjukkan bahwa bagian tersebut tidak mengakumulasi keradioaktifan.

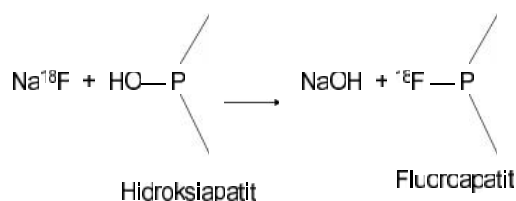
4. Proses difusi sederhana.

Proses difusi sederhana dapat dinyatakan sebagai gerakan acak molekul melewati selaput atau membrane sampai tercapai keseragaman konsentrasi. Contoh umum yang banyak dikenali adalah seperti proses difusi sederhana teh dari kantung celup yang dimasukkan dalam wadah berisi air [9].

Dalam konteks sistem biologis dan sediaan radiofarmaka, dapat dicontohkan bagaimana radiofarmaka ^{133}Xe -gas yang diberikan lewat pernafasan akan secara normal berdifusi melalui membran paru-paru dan kapiler pulmonary, kemudian masuk ke dalam sirkulasi darah. Hal ini memungkinkan penggunaan ^{133}Xe sebagai radiofarmaka untuk studi aliran darah otak (*Cerebral blood flow*).

5. Proses difusi pertukaran.

Larutan Na^{18}F yang disuntikkan ke pasien akan melalui proses fisiologis normal dan mengalami reaksi pertukaran dengan hidroksiapatit pada struktur tulang. Reaksi pertukaran tersebut menghasilkan senyawa ^{18}F -fluoroapatit yang sangat stabil, sehingga ^{18}F -fluorida terakumulasi dengan baik di tulang.



6. Proses lokalisasi kompartemental.

Lokalisasi kompartemental merupakan salah satu bentuk mekanisme fisiologis normal dalam mana radiofarmaka tertahan cukup lama pada suatu wilayah sirkulasi fluida tubuh sehingga dapat dideteksi keberadaannya dalam wilayah sirkulasi tersebut. Beberapa wilayah sirkulasi dalam sistem biologis antara lain [9] : vaskulatur (*blood pool*), saluran paru-paru, rongga cairan serebrospinal, saluran limpa, kantung kemih. Berikut ini dua buah contoh fenomena lokalisasi kompartemental.

a). Lokalisasi kompartemental dapat berkaitan langsung dengan sifat difusi sederhana, misalnya pada pemakaian radiofarmaka ^{133}Xe yang setelah injeksi akan berdifusi ke dalam kapiler pulmonary dan terdeteksi dalam sistem aliran darah cerebral yang normal.

b). Penggunaan ^{111}In -DTPA untuk mempelajari kinetika fluida serebrospinal (*cerebrospinal fluid, CSF*). Migrasi normal ^{111}In -DTPA memberikan gambaran citra otak secara utuh, sementara gambaran *cold area* pada bagian atas otak memberikan indikasi gangguan hidrosefalus. Indikasi kebocoran CSF ditunjukkan dengan teramatinya akumulasi keradioaktifan secara cepat pada bagian *oropharynx dan nasopharynx* [9,19].

7. Proses adsorpsi fisikokimia.

Mekanisme lokalisasi berdasarkan interaksi serapan secara fisik atau kimia atau keduanya dari jaringan kritis (jaringan target) terhadap sediaan radiofarmaka

a). $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -IDA (*Iminodiacetic acid*). Radiofarmaka ini dalam tubuh mempunyai karakter seperti bilirubin, apabila masuk ke dalam darah akan di

ekstraksi oleh sel hati dan selanjutnya akan diekskresikan melalui sistem biliaris. Patologis pada sel hati atau sistem biliaris yang terindikasi sebagai gangguan ekstraksi dan ekskresi akan dapat terlihat dari gambar citra sebagai fungsi waktu .

b). ^{99m}Tc -Acutect (satu jenis radiofarmaka relatif baru yang belum dikenal secara luas) diketahui dapat teradsorpsi secara kimia pada permukaan gumpalan darah yang membeku [20], sehingga berpotensi untuk penyidikan trombosis aktif (pembekuan dan penggumpalan darah) yang banyak terjadi pada bagian kaki (paha atau betis) dan bahkan otak.

c). ^{99m}Tc - DMSA (*dimercaptosuccinic acid*).

DMSA yang disuntikkan ke dalam tubuh melalui intra vena akan mengikuti proses fisiologis normal ditangkap oleh *cortex* ginjal dan tertahan dalam waktu yang cukup lama, sehingga radiofarmaka ini akan dapat memberikan informasi anatomi ginjal. Setiap kelainan yang menyebabkan gangguan pada *cortex* akan menyebabkan daerah tersebut tidak menangkap keradioaktifan ^{99m}Tc -DMSA dan terlihat sebagai *cold area* pada daerah *cortex*.

d). Senyawa pospat atau posponat digunakan sebagai substrat radiofarmaka penyidik tulang karena sifat adsorpsi fisikokimia pada struktur hidroksiapatit jaringan tulang.

^{99m}Tc -MDP, ^{99m}Tc -HDP, dan ^{99m}Tc -PYP akan terakumulasi pada tulang sampai 40 – 50 % dari dosis yang diinjeksikan. Sisanya diekskresi melalui ginjal. Pada orang lanjut usia mekanisme pengikatan senyawa fosfat pada tulang relatif lambat sehingga diperlukan waktu

sampai sekitar 3 jam pasca injeksi untuk melakukan pencitraan [19].

- e). Fenomena yang lebih kompleks terjadi pada pemakaian ^{99m}Tc - PYP (pirofosfat) untuk pencitraan *infarc* akut myokardial. Sel myokardial yang mengalami *infarc* akut akan menarik ion Ca^{2+} yang kemudian bereaksi dengan fosfat membentuk $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ dan menahan ^{99m}Tc -PYP di luar daerah *infarc* hingga adanya myokardial *infarc* tak terdeteksi sebagai *hot area*, tetapi sebagai *cold spot/cold area*
8. Proses pengasingan atau penangkapan sel terdestruksi (*cell sequestration*).

Terjadi pada studi fungsi limpa dalam menarik sel darah merah yang rusak dan membuangnya dari sistem aliran darah. Sel darah merah yang ditandai dengan ^{99m}Tc didestruksi (misal dengan pemanasan) dan kemudian diinjeksikan kepada pasien. Bila tidak ada anomali fungsi limpa maka keradioaktifan akan terakumulasi pada limpa karena limpa akan menangkap sel darah yang rusak tersebut dari aliran darah.

Bila tidak ada akumulasi di limpa dan teramati akumulasi di hati, menandakan adanya gagal fungsi limpa sebagai organ yang menangkap dan mengasingkan sel darah terdestruksi dari sistem aliran darah.

9. Proses pemerangkapan metabolik (*metabolic trapping*).

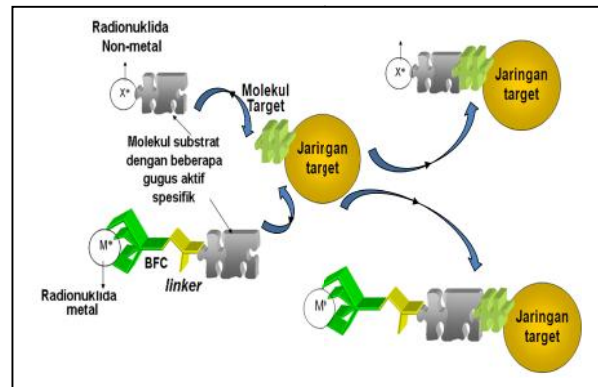
Mekanisme lokalisasi ini agak berbeda dengan proses fisiologi normal yang telah diuraikan di atas, tetapi juga tidak tepat bila dikategorikan sebagai lokalisasi dengan mekanisme spesifik penyakit ataupun mekanisme spesifik proses. Pada awalnya radiofarmaka terbawa ke organ target melalui proses transport aktif namun

kemudian karena sebab tertentu radiofarmaka tersebut tidak dapat termetabolisme lebih lanjut dan tertahan di dalam sel organ target. Contoh penting kasus ini adalah radiofarmaka ^{18}F FDG (= Fluor-18-deoksiglukosa) untuk diagnosis adanya tumor. Seperti halnya glukosa, FDG masuk ke dalam sel melalui mekanisme transport aktif dan kemudian diubah oleh enzim hexokinase menjadi FDG-6-fosfat.

Pada sel tumor, laju glikolisis FDG (dari transport aktif ke dalam sel hingga perubahan enzimatik menjadi FDG-6-fosfat) meningkat tajam dibandingkan dengan pada sel normal [21]. Tetapi metabolisme lanjut FDG-6-fosfat terhenti karena struktur kimianya tidak memungkinkan glukosa-6-fosfat-isomerase melaksanakan fungsi untuk memetabolisme FDG-6-fosfat seperti halnya pada glukosa-6-fosfat. Akibatnya keradioaktifan ^{18}F FDG dan ^{18}F FDG-6-fosfat akan terakumulasi jauh lebih banyak pada sel tumor dibandingkan pada sel normal. Hal ini akan teramati pada hasil pencitraan tomografi positron yang menunjukkan terjadi *hot spot area* pada daerah tumor.

MEKANISME SPESIFIK PROSES

Mekanisme spesifik proses terjadi karena molekul senyawa radiofarmaka mempunyai struktur dengan gugus aktif tertentu yang dapat berikatan secara spesifik dengan molekul penyusun atau yang terikat pada permukaan jaringan target. Pada Gambar 5 ditunjukkan ilustrasi fenomena lokalisasi radiofarmaka berbasis mekanisme spesifik proses ini.



Gambar 5. Lokalisasi radiofarmaka pada jaringan target patologis melalui mekanisme spesifik proses.

Pada permukaan jaringan target yang mengalami kanker atau inflamasi terbentuk membran dengan struktur gugus aktif yang spesifik dapat membentuk ikatan dengan gugus aktif spesifik yang sesuai yang ada pada struktur senyawa substrat radiofarmaka. Radiofarmaka semacam ini sering disebut sebagai radiofarmaka molekul target terarah. Radionuklida yang digunakan dapat berupa radionuklida non-metal (misalnya ^{11}C , ^{18}F , ^{123}I , ^{131}I , ^{211}At), dapat juga berupa radionuklida metal (misalnya ^{67}Cu , ^{90}Y , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{177}Lu , ^{188}Re). Seringkali substrat yang berupa makromolekul (seperti protein) tidak mudah untuk berikatan dengan radiometal, sehingga diperlukan sejenis senyawa ligan gugus fungsi ganda (*bifunctional chelate*) dan/atau senyawa sejenis *linker* yang berfungsi sebagai jembatan penghubung yang mengikat radionuklida dan molekul substrat (Gambar 5).

Mekanisme lokalisasi spesifik proses ini terjadi melalui interaksi imunologi atau reaksi biokimia antara molekul substrat radiofarmaka dengan struktur kimia membrane jaringan target yang patologis, misalnya reaksi pembentukan kompleks antigen – antibody, enzim-substrat, ligan – reseptor, yang tidak larut dan kemudian mengendap

pada membrane jaringan patologis. Berikut ini diberikan beberapa contohnya.

- a). Radiofarmaka ^{111}In -Oncoscint mempunyai struktur monoklonal antibody yang spesifik untuk antigen TAG-72.3, suatu glikoprotein pada kanker kolorektal dan kanker ovarium. Karena itu radiofarmaka ini digunakan sebagai radiofarmaka molekul target terarah untuk kedua jenis kanker tersebut [19,20].
- b). Radiofarmaka ^{111}In -Oktreotida mempunyai basis struktur somatostatin yang berikatan secara spesifik dengan reseptor tumor neuroendokrin digunakan untuk diagnosis adanya kanker neuroendokrin tersebut [9,13, 22].
- c). Radiofarmaka $^{111}\text{In}/^{90}\text{Y}$ -Ibritumomab-tiuxetan dan ^{131}I -Tositumomab mengandung struktur monoklonal murine IgG antibody yang berikatan secara spesifik dengan reseptor CD20 pada sel tumor lymphoma-non-Hodgkin, sehingga banyak digunakan untuk diagnosis atau terapi tumor jenis tersebut [9].
- d). Radiofarmaka ^{123}I -Ioflupane mempunyai struktur kimia turunan dari kokain dan berikatan secara spesifik dengan transporter dopamine pada jaringan *striatum (caudate nuclei and putamen)*. Penurunan densitas dopamine pada jaringan tersebut, misalnya pada kasus penyakit Parkinson, akan menghasilkan penurunan atau pelemahan citra dibandingkan dengan keadaan normal [9].
- d). Tahapan uji klinis beberapa jenis radiofarmaka baru yang berdasarkan mekanisme lokalisasi pembentukan kompleks ligan - reseptor telah dan sedang dilakukan di beberapa negara untuk diagnosis penyakit Alzheimer (berkaitan dengan anomali pada otak). Beberapa jenis

radiofarmaka memberikan prospek baik karena menunjukkan pengikatan yang spesifik terhadap reseptor β -amiloid pada membrane otak yang merupakan indikasi positif penyakit Alzheimer, antara lain [9] ^{18}F -Florbetapir (AV-45), ^{11}C -PiB (Pittsburg-B), ^{18}F -Flutemetamol (Fluoro-PiB).

MEKANISME SPESIFIK PENYAKIT

Fenomena lokalisasi dengan mekanisme spesifik penyakit terutama terjadi pada penyakit kanker, infeksi jaringan, atau peradangan non-bakterial . Akumulasi melalui mekanisme spesifik penyakit dapat terjadi karena :

1. Organ patologis mengalami perubahan karakter metabolisme yang menyebabkan organ patologis secara spesifik menangkap radiofarmaka lebih kuat (atau lebih banyak) dari pada jaringan yang normal
2. Senyawa substrat radiofarmaka merupakan indikator prognosis penyakit yang tertentu, misalnya beberapa jenis kanker mempunyai indikator prognosis yang spesifik, yang berbeda dengan jenis kanker yang lain.
3. Peningkatan permeabilitas pembuluh darah kapiler pada jaringan patologis yang meningkatkan proses transport substrat radiofarmaka ke dalam sel/jaringan patologis tersebut.

Berikut ini diberikan beberapa contoh lokalisasi melalui mekanisme spesifik penyakit :

- a). Kanker tulang metastasis.

Jaringan tulang yang mengalami metastasis kanker mengalami peningkatan aktifitas osteoblastik yang menyebabkan terjadinya peningkatan akumulasi senyawa radiofarmaka fosfat/posponat seperti misalnya ^{186}Re -HEDP,

$^{153}\text{Sm-EDTMP}$, $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$, sehingga daerah metastasis terlihat sebagai *hot spot area*.

b). Senyawa sestamibi merupakan faktor prognostik kanker payudara.

Pemberian radiofarmaka $^{99\text{m}}\text{Tc-Sestamibi}$ pada pasien kanker payudara akan memberikan *hot spot area* pada daerah kanker [15,16]. Mekanisme lokalisasi $^{99\text{m}}\text{Tc-Sestamibi}$ pada kanker payudara ini berbeda dengan lokalisasi $^{99\text{m}}\text{Tc-Sestamibi}$ pada jenis kanker lainnya. Dalam hal yang terakhir ini, radiofarmaka $^{99\text{m}}\text{Tc-Sestamibi}$, yang secara normal akan terakumulasi dalam mitokondria, tertangkap lebih banyak pada sel kanker dari pada sel normal sebab sel kanker memiliki mitokondria yang jauh lebih banyak dibandingkan sel normal.

c). Pada jaringan yang mengalami inflamasi (radang) cenderung menunjukkan karakter peningkatan permeabilitas pembuluh kapiler terhadap senyawa makromolekul. Hal ini mengakibatkan akumulasi radiofarmaka makromolekul pada jaringan yang mengalami peradangan. Berbagai senyawa makromolekul (albumin, fibrinogen, atau gamma globulin) bertanda ^{67}Ga , ^{111}In atau $^{99\text{m}}\text{Tc}$, banyak digunakan untuk deteksi inflamasi jaringan.

PENUTUP

Pemahaman mengenai mekanisme lokalisasi radiofarmaka sangat diperlukan dalam kaitannya dengan pemilihan jenis sediaan yang akan digunakan dalam menangani suatu kasus yang tertentu, baik untuk tujuan diagnosis maupun terapi. Dalam kaitannya dengan pengembangan jenis radiofarmaka baru, maka desain radiofarmaka baru

tersebut perlu didasari dengan pertimbangan potensi mekanisme lokalisasi yang sesuai dengan peruntukannya nantinya.

Betapapun, perlu juga dipahami bahwa ada faktor di luar proses lokalisasi itu sendiri yang juga berpengaruh pada hasil pencitraan yang menjadi cerminan dari realitas lokalisasi yang terjadi. Misalnya, adanya pengotoran radiokimia, yang mungkin saja terjadi dalam proses penyediaan radiofarmakanya, akan berpotensi menunjukkan penyimpangan biodistribusi dari mekanisme lokalisasi yang diharapkan.

Mekanisme lokalisasi juga berkaitan erat dengan masalah waktu. Karena itu pemilihan waktu tunggu pasca pemberian radiofarmaka sampai dengan pengambilan citra lokalisasi, baik dengan kamera SPECT ataupun kamera PET, juga perlu diperhatikan.

DAFTAR PUSTAKA

1. **SOENARJO S.**, "Radioisotop dan Radiofarmaka : Ujung Tombak Teknologi Nuklir di Bidang Kesehatan", Bunga Rampai Iptek Nuklir, Badan Tenaga Nuklir Nasional, Jakarta (2013) 142 – 152.
2. **SOENARJO S.**, "Optimalisasi Layanan Operasional Fasilitas Penunjang dan Sarana Proses serta Penyediaan Radioisotop Berbasis Reaktor G.A. Siwabessy", *Prosiding Seminar Hasil Penelitian P2TRR*, BATAN, Serpong, (2005) 401 - 417.
3. **SOENARJO S., TAMAT S R., SUPARMAN I., et al**, "RSG-GAS Based Radioisotopes and Sharing Program for Regional Back up Supply", *Regional workshop in Production and Supply of Radioisotopes, IAEA-RAS 04/022*, BATAN, Serpong, October 6 – 10 (2003).
4. **SOENARJO S., WISNUKATON K., SRIYONO., et al**, "Radionuclidic Separation of Radio-active Indium for Medical and Biological Research Applications from Target Matrix based

- on Nuclear Reaction of $^{nat}Cd (n,\gamma) ^{115}Cd \rightarrow ^{115m}In$ ", *J. Ilm. Aplikasi Isotop dan Radiasi*, 5[2] (2009) 147 -164
5. **TRIANI W., ENDANG S., SRIYONO., et al**, Pemisahan Radioisotop ^{177}Lu dari Matrik Yb Alam Teriradiasi, *Jurnal Radioisotop dan Radiofarmaka*, 15[1] (2012) 30 -38.
 6. **AWALUDIN R.**, "Pembuatan Iodium-125 menggunakan Sasaran Xenon Diperkaya", *Presentasi Ilmiah Kenaikan Jabatan Fungsional Peneliti*, BATAN, Serpong (2010).
 7. **SOENARJO S., SRIYONO., RAHMAN W Y., et al**, "Separation of Radiocopper- $^{64/67}Cu$ from the Matrix of Neutron-Irradiated Natural Zinc Applicable for ^{64}Cu -Production", *Atom Indonesia*, 38[1] (2012) 1 – 7.
 8. **ANONYMOUS**, *Globocan 2012 : Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012*, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization (2012).
 9. **PONTO J A.**, *Mechanisms of Radiopharmaceutical Localization*, The University of New Mexico Health Sciences Center, College of Pharmacy , Vol. 16, lesson 4, (2012)
 10. **KOWALSKY R J., FALEN S W.**, *Radiopharmaceuticals in Nuclear Pharmacy and Nuclear Medicine*, 3rd Edition. Washington, DC: American Pharmacists Association (2011).
 11. **THEOBALD T.**, (ed.), *Sampson's Textbook of Radiopharmacy*, Fourth Edition, Gurnee, IL, Pharmaceutical Press (2011).
 12. **WEATHERMAN K D., CRISP W., WEBER H.**, "The Physiological Basis of Radiopharmaceuticals", in: B.T. SMITH (ed.), *Nuclear Pharmacy*, Pharmaceutical Press, Gurnee , IL. (2010) 55-66.
 13. **KARTAMIHARDJA A H.**, "Uptake Mechanism of Radiopharmaceuticals" , *Tayangan bahan ajar pada Pelatihan Radiofarmasi untuk Staf Pengajar Farmasi Perguruan Tinggi*, BATAN, Serpong, 28 September (2004).
 14. http://en.wikipedia.org/wiki/Technetium_%2899mTc%29_sestamibi.
 15. **VECCHIO S D., ZANNETTI A., ALOJ L., et al**, "MIBI as Prognostic Factor in Breast Cancer", *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine*, 47[1] (2003) 46-50
 16. **CWIKLA J B., BUSCOMBE J R., KOLASINSKA A D., et al**, "Correlation between uptake of Tc-99m- sestaMIBI and Prognostic Factors of Breast Cancer", *Anticancer Res.*, 19[3B] (1999) 2299-2304.
 17. **HEINDEL N D.**, "Principles of Target Tissue Localization of Radiopharmaceuticals", in : HEINDEL N D., BURNS H D., HONDA T., et al, (editors), *The Chemistry of Radiopharmaceuticals* , Masson Publishing USA, Inc. (1978).
 18. **VALLABHAJOSULA S., KILLEEN R P., OSBORNE J R.**, "Altered Biodistribution of Radiopharmaceuticals: Role of Radiochemical/Pharmaceutical Purity, Physiological, and Pharmacologic Factors". *Semin Nucl Med.*,40 (2010) 220-241.
 19. **KARESH S.**, "Radiopharmaceuticals – A Tutorial. I. Mechanisms of Localization of Radiopharmaceuticals", in : http://www.meddean.luc.edu/lumen/MedEd/Radio/Nuc_med/radpharm/index.htm; http://www.meddean.luc.edu/lumen/MedEd/Radio/Nuc_med/radpharm/sect-h.... .htm.
 20. **KARESH S.**, "Mechanisms of Localization", in : <http://www.nucmedtutorials.com/dwmechloc/mech....html>.
 21. **BERMAN C G., BRODSKY N J.**, "Newer Imaging Modalities", *Cancer Control*, 5[5] (1998) 450-464.
 22. **WHITEMAN M L H., SERAFINI A N., TELISCHI F F., et al**, " ^{111}In Octreotide Scintigraphy in the Evaluation of Head and Neck Lesions", *Am. J.Neuroradiol.*, 18 (1997) 1073–1080.
-

THE STOPPING POWER AND RANGE OF ENERGETIC PROTON BEAMS IN NICKEL TARGET RELEVANT FOR COPPER-64 PRODUCTION

Imam Kambali, Hari Suryanto and Herlan Setiawan
Center for Radioisotopes and Radiopharmaceuticals Technology (PTRR), BATAN
Kawasan Puspiptek Serpong, Tangerang Selatan, Indonesia
Email: imamkey@batan.go.id

ABSTRACT

THE STOPPING POWER AND RANGE OF ENERGETIC PROTON BEAMS IN NICKEL TARGET RELEVANT FOR COPPER-64 PRODUCTION. The energy loss distribution of a range of energetic proton beams in nickel (Ni) target has been simulated using the Stopping and Range of Ion in Matter (SRIM 2013) codes. The calculated data of the proton's range would then be used to determine the optimum thickness of Ni target for future production of ^{64}Cu radioisotope. In general, the stopping power and range of proton beam in Ni depend strongly on the proton energy and incidence angle. It was also found that for an incidence angle of 0° with respect to the target normal, the best thickness of a Ni target should be between 260 – 350 μm for proton energy between 10 – 12 MeV. Furthermore, the thickness should be decreased with increasing incidence angle for optimum ^{64}Cu radioactivity yield. The case study on the production of ^{64}Cu by a 15.5-MeV proton bombardment indicated that the lower-than-expected yield was most likely due to a thinner Ni target than it should have been.

Keywords: stopping power, range, proton beam, Ni target, ^{64}Cu production

ABSTRAK

KAJIAN TERHADAP DAYA HENTI DAN JANGKAUAN PROTON DI DALAM TARGET NICKEL DAN RELEVANSINYA UNTUK PRODUKSI RADIOISOTOP TEMBAGA-64. Distribusi energi yang hilang dari sejumlah berkas proton berenergi tinggi telah disimulasikan menggunakan program *Stopping and Range of Ion in Matter* (SRIM 2013). Hasil data perhitungan jangkauan proton tersebut selanjutnya akan digunakan untuk menentukan ketebalan optimum target Ni untuk produksi radioisotop ^{64}Cu di masa yang akan datang. Secara umum, daya henti dan jangkauan proton sangat tergantung pada energy dan sudut datang berkas proton. Untuk sudut datang 0° (tegak lurus terhadap permukaan target), ketebalan optimum target nikel direkomendasikan sebesar 260 – 350 μm jika target tersebut diiradiasi dengan berkas proton berenergi antara 10 – 12 MeV. Selain itu, ketebalan tersebut hendaknya dikurangi jika berkas proton ditembakkan dengan sudut yang lebih besar dari 0° untuk optimasi hasil radioaktivitas ^{64}Cu . Studi kasus terhadap produksi ^{64}Cu dengan proton berenergi 15,5 MeV menunjukkan bahwa hasil radioaktivitas yang lebih rendah dari perhitungan teori kemungkinan besar disebabkan oleh target Ni yang terlalu tipis.

Katakunci: daya henti, jangkauan, berkas proton, target Ni, produksi ^{64}Cu .

INTRODUCTION

Cyclotron-produced radionuclides such as ¹⁸F, ¹²³I and ¹¹C have been widely used and developed for Positron Emission Tomography (PET) in domestic [1] and overseas hospitals [2,3], whereas an intermediate-lived radionuclide such as ⁶⁴Cu is still under developing as potential radiotherapy reagents [4,5]. Copper-64 can be produced in a cyclotron by accelerating a proton beam up to a certain energy level before being irradiated into a highly-enriched ⁶⁴Ni target via a nuclear reaction ⁶⁴Ni(p,n)⁶⁴Cu. The resulting ⁶⁴Cu radioisotope has a half-life of 12.7 hours and emission characteristics of β^- (38%), β^+ (19%) and Electron Capture (43%) [6]. However generating ⁶⁴Cu at a desired level of radioactivity is not an easy task since the radioactivity yield depends strongly on the Ni target thickness, cross sections of the nuclear reaction and some other technical parameters [7]. In addition, the nuclear cross section is also dependent of the proton beam energy as shown in **Fig. 1**, which indicates that the optimum proton energy for the ⁶⁴Ni(p,n) ⁶⁴Cu nuclear reaction is around 10 – 11 MeV [8,9].

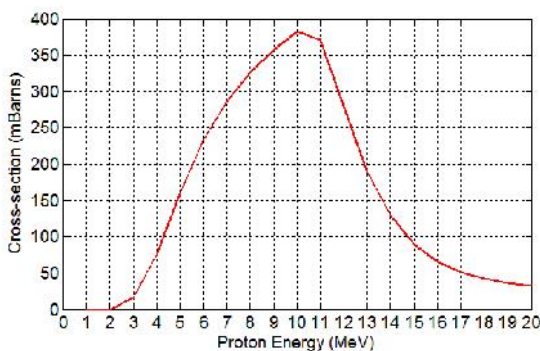


Fig. 1 TALYS-Calculated excitation function of ⁶⁴Ni(p,n)⁶⁴Cu nuclear reaction [8].

Another important parameter relevant to the ⁶⁴Cu production is the target thickness as it corresponds to the radioactivity yield. Knowledge

about proton distributions in the Ni target is, therefore, paramount to successfully determine the correct target thickness prior to proton irradiation. The proton distributions in Ni target can be examined from the particle’s stopping power/energy loss and range, which can be calculated using Stopping and Range of Ion in Matter (SRIM) package [10]. In the SRIM codes, stopping power is defined as the energy required to slowing down the incident particle during its interaction with matter over a certain distance, and is mathematically expressed as [11]:

$$S(E) = -\frac{dE}{dx} = \frac{4\pi k_0^2 z^2 e^4 n}{mc^2 \beta^2} \left[\ln \frac{2mc^2 \beta^2}{I(1-\beta^2)} - \beta^2 \right] \dots\dots\dots (1)$$

Where $k_0 = 8,99 \times 10^9 \text{ N.m}^2.\text{C}^2$, z = atomic number, e = charge of electron, n = number of electron per unit volume of the target, m = mass of electron at rest, c = speed of light in vacuum, β = ratio of the speed of the incident particle to the speed of light, I = average excitation energy of the target.

After losing energy and reaching a maximum stopping power (called Bragg peak) due to nuclear and electronic interactions, the incident ion will eventually stop at a certain distance from the target surface and leave some vacancies in the target. The distance over which the ion totally stops is called the projected range $R(E)$, which satisfies [11]:

$$R(E) = \int_0^E \frac{1}{(-dE/dx)} dE \dots\dots\dots (2)$$

Paul [12] has recently compared the stopping power of some experimental data to the SRIM-calculated results and to a few other available software for a number of incident ions ranging from hydrogen to uranium. Moreover, in most cases he found that the SRIM-calculated results best fit the experimental data. Another earlier studies [13] also

used SRIM package to calculate the range of several proton beams in pure water relevant for ^{18}F production.

This paper reports on the use of the SRIM codes to discuss the stopping power and range of proton in Ni target and employ the calculated data to determine the optimum thickness of the Ni target for ^{64}Cu radioisotope production. The dependence of the range, and hence, the optimum target thickness on the proton beam incidence angle are also examined. In addition, a case study on the effect of setting up an incorrect thickness of Nickel target to the ^{64}Cu radioactivity yield is also presented.

THEORETICAL CALCULATIONS

The theoretical calculations of the stopping power and range of several energetic proton beams of up to 30 MeV in Ni target (99.99%-enriched ^{64}Ni) were carried out using the SRIM 2013 version codes. For some expected proton energy (10, 11 and 12 MeV) for optimum ^{64}Cu radioisotope production, the angle of incidence was also varied from $= 0^\circ$ to $= 70^\circ$ with respect to the Ni target normal (as defined in **Fig. 2**).

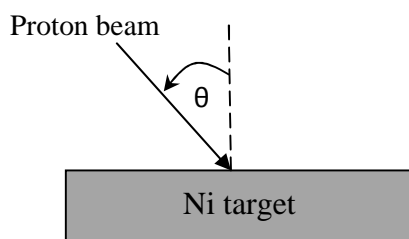


Fig. 2 Proton beam and Ni target set-up in the SRIM calculations

In every investigated proton energy, there were nearly 100,000 protons simulated in the calculations. As well, a 15.5 MeV proton beam was simulated for the purpose of a case study based on a paper written

by McCarthy, *et al* [14] to explain why they obtained much lower ^{64}Cu radioactivity yield in their experiments than they had expected in the theory.

RESULTS AND DISCUSSION

Stopping Power and Range of Energetic Proton Beams in Ni Target

An example of the longitudinal and lateral distributions of a 5-MeV proton beam bombarded into a 100- μm thick Ni target can be seen in **Fig. 3**, in which around 99.9% of the incident proton hit the target and stop after passing through a distance of nearly 80 μm . Around 0.1% of the incident proton is scattered off the target atoms at an angle of less than 90° , but there are no backscattered ions observed in the simulation.

The behavior of the proton beam distributions in the energy range between 5 MeV and 30 MeV is relatively similar which can be inferred from the shape of their energy loss/stopping power plots (**Fig. 4**). In general, for any proton energy, the stopping power increases with increasing distance of travel until it peaks at a certain value (called Bragg peak) and then drops dramatically following the loss of the proton energy. In contrast to the general trend of the energy loss, in which it decreases with increasing proton energy, the range increases with increasing proton energy as shown in the inset of **Fig. 4**. The range goes up quite steeply from 73.8 μm at proton energy of 5 MeV to 154 μm for the 30-MeV proton beam, whereas there are 47 target atoms displaced by the incoming 5 MeV proton beam compared to 137 vacancies as a result of the 30-MeV proton irradiation.

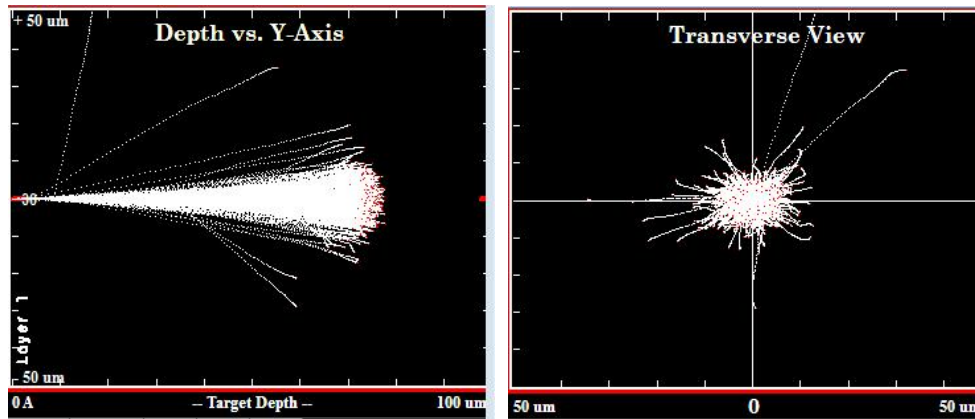


Fig. 3 Trajectories of a 5-MeV proton beam in nickel target calculated using the SRIM 2013 version package [10], depicted from longitudinal (left) and transversal (right) views .

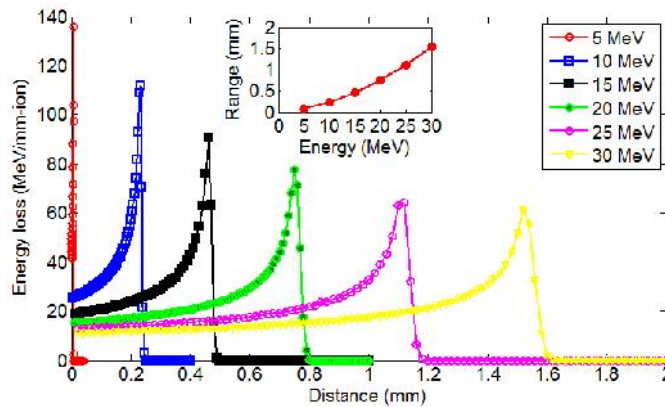


Fig. 4 Energy loss of several energetic proton beams ranging from 5 MeV to 30 MeV in nickel target, calculated using the SRIM 2013 version package [10]. The corresponding ranges are shown in the inset.

Angle Dependence of Proton Range

The following section discusses the dependence of the proton range on the incidence angle for proton energy of 10, 11 and 12 MeV. The 3 energy regimes were chosen in conjunction with the optimum cross-section for $^{64}\text{Ni}(p,n)^{64}\text{Cu}$ nuclear reaction (see **Fig. 1**). For a beam of 10-MeV

protons, the larger the incidence angle the shorter the distance it travels, which is due to higher stopping power as depicted in **Fig. 5**. In other words, the range of the proton is shorter as the incidence angle increases (**inset, Fig. 5**). It is also clear that the distribution of the energy loss broadens with increasing incidence angle.

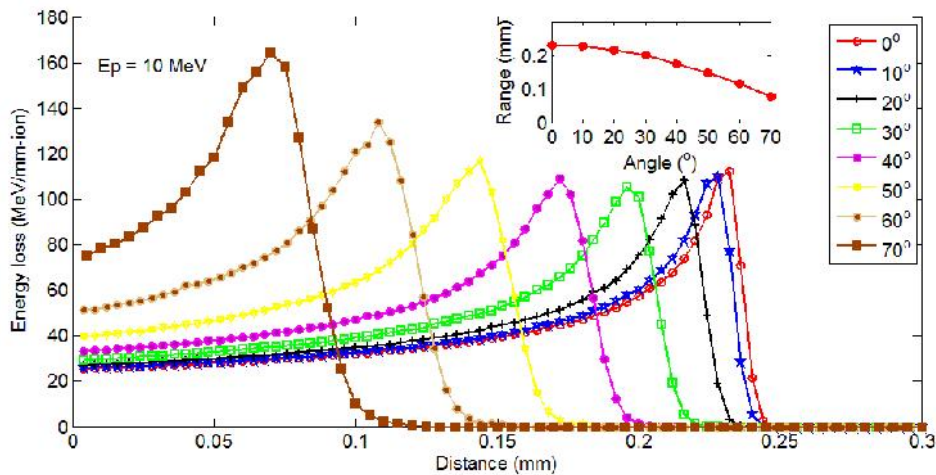


Fig. 5 Stopping power and range (inset) of a 10-MeV proton beam in Ni target at various angles of incidence

The behavior of the stopping power, range and ion distribution is relatively similar for the two other proton energy (11 MeV and 12 MeV) investigated in this study. Again, the projected range of the three simulated proton energy drop when the proton incidence angles increase, whereas, in contrast, the lateral range is larger with bigger angle (**Fig. 6**). Furthermore, at an incidence angle of 48°, for all proton energy, the projected range reaches exactly the same value as their respective lateral range. Increasing the incidence angle further will result in longer lateral range as compared to the projected range.

Recommended Ni Thickness for Optimum ⁶⁴Cu Production

As discussed elsewhere, Nickel target can be made by electroplating technique [14-16], or prepared as a foil target [17] and possibly by plasma deposition. Regardless of the methods used for the Ni target preparation, it is important to know the best

thickness for optimum ⁶⁴Cu radioactivity yield. Based on the SRIM calculations, the recommended thickness of Ni target appropriate for the PET radioisotope production is summarized in Table 1. Note that the recommended thicknesses were derived from the calculated range of proton beams at 10, 11 and 12 MeV, plus a 10% increase from their original values to compensate deviation which maybe encountered experimentally.

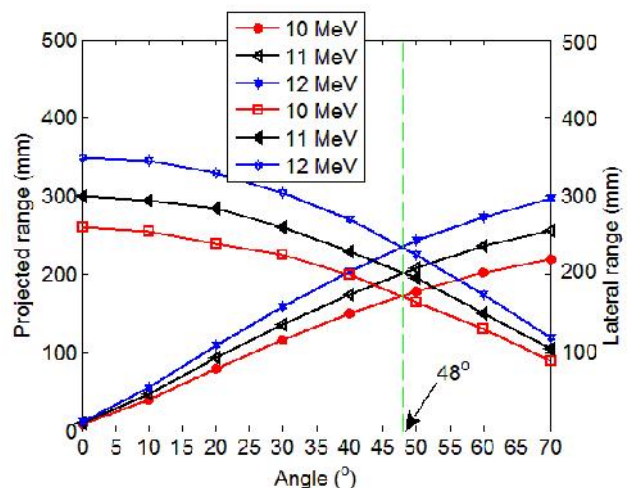


Fig. 6 Ranges of 10-12 MeV proton beams in Ni target at various angles of incidence.

Table 1 Recommended thicknesses of Nickel targets for 3 different proton energies as a function of angle of incidence

Angle of incidence (degrees)	Ni thickness (μm)		
	$E_p = 10 \text{ MeV}$	$E_p = 11 \text{ MeV}$	$E_p = 12 \text{ MeV}$
0	260	300	350
10	255	295	345
20	240	285	330
30	225	260	305
40	200	230	270
50	165	195	225
60	130	150	175
70	90	105	120

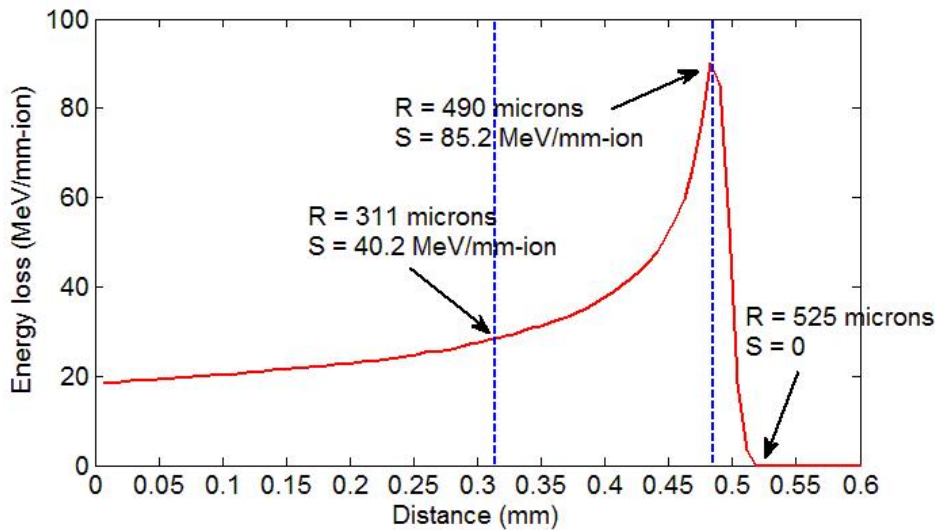


Fig. 7 Stopping power of a 15.5-MeV proton beam in Ni target simulated using SRIM package.

For a 10-MeV proton beam, for instance, the best thickness for Ni target is suggested around 260 μm ; however the thickness shall be increased to 350 μm when the energy is increased to 12 MeV. In addition, the target should be tilted to a larger angle relative to the incoming beam for a thinner target. This general rule also applies to higher proton energy.

A Case Study: Incorrect Thickness Results in Low Yield

This case study is based on a paper written by McCarthy, *et al* [14] in which they irradiated

enriched ^{64}Ni targets with a 15.5-MeV proton beam to produce ^{64}Cu radioisotope. In one of their experiments, the Ni target was prepared by electroplating to create some 311 μm -thick Ni films plated on a gold substrate. With this experimental set-up, the predicted End-Of-Bombardment (EOB) yield should be around 10.5 mCi/ $\mu\text{A}\cdot\text{hr}$; however they only obtained approximately 5 mCi/ $\mu\text{A}\cdot\text{hr}$. While they argued that the lower-than-expected EOB yield might be due to the Ni target misalignment, we offer and examine 2 other possible explanations here, i.e:

(1) Low cross-section regime.

As widely reported elsewhere [8,9], the maximum cross-section for $^{64}\text{Ni}(p,n)^{64}\text{Cu}$ nuclear reaction is around 10 – 11 MeV, and therefore any ^{64}Cu production using proton as the incident beam should be carried out around those values. However in the McCarthy, *et al* [14] experimental case, they bombard the electroplated Ni target using a 15.5 MeV proton beam which is much higher than the optimum energy required to get optimum EOB yield. Since the radioactivity yield is directly proportional to the excitation function/cross-section [7], and also since the cross-section of the $^{64}\text{Ni}(p,n)^{64}\text{Cu}$ nuclear reaction at 15.5 MeV is nearly a factor of 7 lower than that of at 10 MeV, this may explain why their experimental set-up yielded much lower EOB activity than the theory.

(2) Thin Ni target.

Based on the SRIM-calculated data, a 15.5 MeV proton beam is able to penetrate relatively deep into a Ni target and pass the target after losing its total energy. The average range of such an energetic proton beam is about 490 μm , whereas its total range is nearly 525 μm (Fig. 7). Again, the optimum yield at this particular proton energy would only be obtained if the Ni target thickness was around 525 μm . However in the case of McCarthy, *et al* investigation [14], they employed a 311- μm thick Ni target to produce ^{64}Cu , which is too thin to totally stop the incoming 15.5-MeV proton beam. At a distance of 311 μm from the Ni surface, the protons would lose nearly half of its energy; hence, a vast number of protons would pass through the

thin Ni target and deposit only a few fraction of their total energy. Therefore, the proton-bombarded Ni target in their experiment results in much lower-than expected EOB. However if the theoretical yield was presumably calculated at the experimental proton energy – hence, the proper cross-section –, we favor the second explanation.

CONCLUSION

Knowledge about stopping power and range of proton in Ni target is essential to better understand the behavior of the particle's distribution in the target for ^{64}Cu production. The thickness of Ni target for any energetic proton irradiated on the target can be estimated using its stopping power and range. For instance, for a 10 MeV incoming proton beam, the Ni target thickness required to fully stop the beam without being able to escape the target's rear surface is about 260 μm . Optimum thicknesses for certain proton incidence angles and energies are also reported in this paper. A serious mistake related to the Ni film thickness chosen as an appropriate target for ^{64}Cu production could happen if there is not proper information on the range of proton in the Ni target as discussed in the study case section of this paper. This typical mistake could result in a much-lower-than expected ^{64}Cu radioactivity. Future work will concentrate on the theoretical ^{64}Cu radioactivity yield from proton-irradiated ^{64}Ni targets.

ACKNOWLEDGEMENTS

The writers acknowledge the Indonesian National Nuclear Energy Agency (BATAN) for financially supporting this research program. Meaningful discussion with Mr. Rajiman and Serly A. Sarungallo is also greatly appreciated.

REFERENCES

1. LISTIAWADI F D., HUDA N, SURYANTO H., PARWANTO., "Produksi radionuklida Fluor-18 untuk Penandaan Radiofarmaka 18FDG Menggunakan Siklotron *Eclipse* di Rumah Sakit Kanker Darmais". Prosiding Pertemuan dan Presentasi Ilmiah Teknologi Akselerator dan Aplikasinya, Oktober 2013, Vol. 1 (2013) 1-4.
2. SHARP S E., SHULKIN B L., GELFAND M J., *et al*, "¹²³I-MIBG Scintigraphy and ¹⁸F-FDG PET in Neuroblastoma", J. Nucl. Med. 50(8) (2009) 1237-1243.
3. ZANZONICO P., "Positron Emission Tomography: A Review of Basic Principles Scanner Design and Performance, and Current Systems", Seminars in Nuclear Medicine, Vol XXXIV, No 2 (2004) 87-111.
4. MATARRESE M., BEDESCHI P., SCARDAONI R., *et al*, "Automated production of copper radioisotopes and preparation of high specific activity [⁶⁴Cu] Cu-ATSM for PET studies". Appl. Radiat. Isot. 68 (2010) 5–13.
5. ACHMAD A., HANAOKA H., YOSHIOKA H., *et al*. "Predicting cetuximab accumulation in KRAS wild-type and KRAS mutant colorectal cancer using ⁶⁴Cu-labeled cetuximab positron emission tomography". Cancer. Sci. 103 (2012) 600–605.
6. LEDERER C M and SHIERLEY V S., (1978). Table of Isotopes, 7th edn. MacMillan, New York.
7. LEPERA C G., "PET Radionuclides Production Cyclotron Selection and Location, Cyclotopes and Experimental Diagnostic Imaging, The University of Texas MD Anderson Cancer Center Houston, TX.
aapm.org/meetings/08SS/documents/Gonzalez.pdf. Retrieved on 10 March 2013.
8. KONING A J., ROCHMAN D., MARCK S V D., *et al*, "'TENDL-2013: TALYS-based evaluated nuclear data library" , www.talys.eu/tendl-2013.html. Retrieved on 10 March 2014.
9. LEDERER C M and SHIERLEY V S., (1978). Table of Isotopes, 7th edn. MacMillan, New York.
10. ZIEGLER J F., ZIEGLER M D and BIERSACK J P., "SRIM – The Stopping and Range of Ions in Matter (2010)", Nucl. Inst. Meth. Phys. Res. B 268 (2010) 1818–1823.
11. ZIEGLER J F., BIERSACK J P AND ZIEGLER M D., (2008). "Stopping and Range of Ions in Matter". SRIM Co., Chester, MD.
12. PAUL H., "Comparing experimental stopping power data for positive ions with stopping tables, using statistical analysis", Nucl. Inst. Meth. Phys. Res. B 273 (2012) 15–17.
13. KAMBALI I., HERYANTO T., RAJIMAN., ICHWAN S., "Reliability Study of the Liquid Target Chamber for ¹⁸F Production at the BATAN's Cyclotron Facilities", Atom Indonesia 37 (1) (2011) 5 – 10.
14. MCCARTHY D W., SHEFER R E., KLINKOWSTEIN R E., "Efficient production of high specific activity ⁶⁴Cu using a biomedical cyclotron", Nucl. Med. Biol. 24, (1997) 35–43.
15. SOLE V., HOWSE J., ZAW M., *et al*, "Alternative method for ⁶⁴Cu radioisotope production", Appl. Rad. Iso. 67 (2009) 1324–1331.
16. OBATA A., KASAMATSU S., MCCARTHY D W., *et al*, "Production of therapeutic quantities of ⁶⁴Cu using a 12 MeV cyclotron", Nucl. Medi. Biol. 30 (2003) 535–539.
17. KLINKOWSTEIN R E., MCCARTHY D W., SHEFER R E., WELCH M J., "Production of ⁶⁴Cu and other radionuclides using a charged-particle accelerator", US Patent Number US6011825 A (2000).

VALIDASI METODE PENENTUAN KADAR GADOLINIUM (III) DAN LIGAN DIETHYL TETRAAMINE PENTAACETIC ACID (DTPA) DALAM *CONTRAST AGENT* Gd-DTPA

Rien Ritawidya, Martalena Ramli, dan Cecep Taufik Rustendi
Pusat Teknologi Radioisotop dan Radiofarmaka – BATAN

ABSTRAK

VALIDASI METODE PENENTUAN KADAR GADOLINIUM (III) DAN LIGAN DIETHYL TETRAAMINE PENTAACETIC ACID (DTPA) DALAM *CONTRAST AGENT* Gd-DTPA. Gd-DTPA merupakan salah satu *contrast agent* yang penting dalam *Magnetic Resonance Imaging* (MRI). Kadar ion Gd (III) dan ligan DTPA bebas dalam *contrast agent* yang terlalu besar akan bersifat toksik pada tubuh manusia. Oleh karena itu diperlukan suatu metode untuk penentuan kadar ion Gd (III) dan ligan DTPA bebas sehingga *contrast agent* dapat digunakan untuk tujuan klinis. Metode analisis yang dipilih pada penelitian ini adalah titrasi kompleksometri yang harus divalidasi sehingga diperoleh data-data perolehan kembali (*recovery*), koefisien variansi (CV) dan linearitas. Serangkaian percobaan yang telah dilakukan pada penentuan Gd (III) dengan DTPA menunjukkan hasil parameter akurasi % *recovery* antara 30,33 %-183,59 %, presisi dari % CV antara 2,34 %-35,25 %, dan linearitas dengan nilai $R=0.9760$. Sementara pada penentuan DTPA dengan Gd (III) menunjukkan hasil % *recovery* antara 105,15 %-139,12 %, nilai % CV antara 6,78 %-10,96 %, dan nilai $R=0.9994$. Hasil validasi menunjukkan bahwa metode penentuan ini tidak dapat digunakan sebagai salah satu metode alternatif penentuan ion Gd(III) bebas dan ligan DTPA bebas dalam *contrast agent*.

Kata Kunci : Gd-DTPA, *contrast agent*, ion Gd (III), kompleksometri, validasi

ABSTRACT

METHOD VALIDATION FOR DETERMINATION OF GADOLINIUM (III) AND DIETHYL TETRAAMINE PENTAACETIC ACID (DTPA) LIGAND AMOUNT DETERMINATION IN Gd-DTPA CONTRAST AGENT. Gd-DTPA is one of the contrast agent which is important in Magnetic Resonance Imaging (MRI) application. The presence of free Gd (III) ion and free DTPA ligand is extremely toxic in human body. Therefore, it needs a method in order to determine free ion Gd (III) and free DTPA ligand concentration which then MRI would be applicable for clinical purpose. The analytical method that selected for the research was complexometric titration. The research was carried out in order to make validation method of free ion Gd (III) and free DTPA ligand determination, then validation criteria such as % recovery, % coefficient of variance and linearity could be obtained. Some experiments that had been done on determination of free Gd (III) with DTPA resulted in % recovery between 30,33% - 183,59%, the precision from %CV between 2,34% - 35,25% and linearity showed with value of $R = 0,9525$. Meanwhile on determination of DTPA with Gd (III) resulted in % recovery between 105.15% - 139,12%, %CV between 6,78% - 10,96% and $R = 0,9525$. Validation result indicates that determination method can not be used as a method to determine free ion Gd(III) and free DTPA ligand in contrast agent.

Keywords : Gd-DTPA, contrast agent, ion Gd (III), complexometric, validation

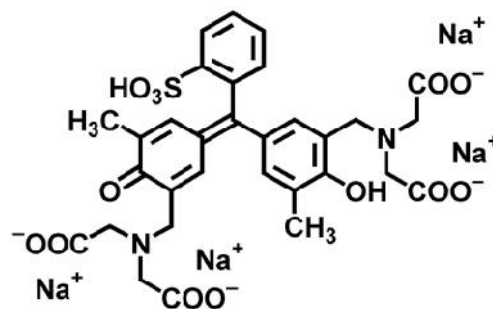
PENDAHULUAN

Magnetic Resonance Imaging (MRI) adalah suatu metode pencitraan jaringan tubuh dalam bentuk gambar berupa potongan-potongan bagian tubuh menggunakan medan magnet berkekuatan antara 0,064 – 1,5 tesla (1 tesla = 1000 Gauss) dan resonansi getaran terhadap inti atom hidrogen [1]. Keuntungan utama MRI adalah tidak berbahaya bagi pasien karena tidak menggunakan radiasi pengion. Teknik penggambaran MRI relatif rumit karena gambaran yang dihasilkan tergantung pada banyak parameter. Salah satu cara untuk mendapatkan gambaran organ yang jelas adalah dengan adanya suatu *contrast agent*. *Contrast agent* adalah senyawa yang diberikan pada prosedur MRI untuk meningkatkan dan memperjelas kontras suatu gambaran atau citra dari organ terutama pada jaringan lunak sistem saraf pusat, hati, sistem pencernaan, sistem limfatik, payudara, sistem kardiovaskular dan paru [2]. Gd-DTPA merupakan salah satu *contrast agent* yang penting dalam MRI [3]. Kompleks Gd-DTPA telah digunakan secara klinis dan dipasarkan di Amerika Serikat dengan nama dagang “Magnevist”.

Penggunaan Gd-DTPA sebagai *contrast agent* harus memenuhi persyaratan yang ditentukan, antara lain konsentrasi ion Gd (III) dan ligan DTPA bebas yang kecil. Keberadaan ion Gd (III) dan ligan DTPA bebas dalam *contrast agent* harus seminimal mungkin karena sifatnya yang toksik pada tubuh manusia [3]. Adanya ion Gd (III) bebas dapat terjadi karena beberapa hal antara lain kinetika reaksi yang lambat, adanya atom donor Gd di luar daerah koordinasi atau terbentuknya partikel nano oxi-hidroksi Gd pada pH sedikit netral. Oleh karena itu sebelum digunakan pada manusia, preparat Gd

DTPA harus dianalisa untuk menentukan jumlah ion Gd (III) dan ligan DTPA bebasnya [3].

Metode penentuan kadar ion Gd (III) dan ligan DTPA bebas telah dilaporkan dalam berbagai pustaka. Salah satu metodenya adalah titrasi kompleksometri [3] yang merupakan metode titrasi berdasarkan reaksi kompleksasi antara ion logam dengan ligan. Pada penelitian ini digunakan *xyleneol orange* sebagai indikator kompleksometri, yang akan menunjukkan perubahan warna dengan adanya ion logam Gd bebas [3]. Gambar struktur kimia dari *xyleneol orange* dapat dilihat di bawah ini:



Gambar 1. Struktur *xyleneol orange* [3]

Validasi metode adalah konfirmasi melalui pengujian dan pengadaan bukti yang obyektif bahwa persyaratan tertentu untuk suatu tujuan khusus harus dipenuhi. Validasi metode dalam penelitian ini bertujuan untuk menentukan batas suatu metode seperti presisi, akurasi, dan lain-lain. [4]. Akurasi adalah ukuran yang menunjukkan kedekatan hasil analisa dengan kadar analit yang sebenarnya. Akurasi dinyatakan sebagai persen perolehan kembali analit yang ditambahkan, biasanya antara 80 %-120 %. Sementara presisi adalah ukuran yang menunjukkan derajat kesesuaian antara hasil uji individual, diukur melalui penyebaran hasil individual dari rata-rata jika prosedur diterapkan secara berulang-ulang pada sampel-sampel yang

diambil dari campuran yang homogen. Presisi diukur sebagai simpangan baku atau simpangan baku relative (koefisien variansi). Kriteria presisi diberikan jika metode memberikan simpangan baku relatif (RSD) atau koefisien variansi (CV) $\leq 2\%$ [6].

$$\text{Simpangan baku (SB)} = \frac{d}{\sqrt{N}}$$

Dimana, d = selisih nilai data duplo

N = banyak percobaan atau pengamatan

$$\% \text{ Recovery} = \left(\frac{\text{Massa eksperimen}}{\text{massa teoritis}} \right) \times 100 \%$$

$$\% \text{ CV} = \left(\frac{\text{Simpangan baku}}{\text{rata-rata nilai}} \right) \times 100 \%$$

Suatu data pengukuran dianggap baik jika memiliki akurasi dan presisi yang baik. Penelitian ini bertujuan untuk memvalidasi metode titrasi kompleksometri pada penentuan ion Gd (III) dan ligan DTPA bebas dalam sediaan Gd-DTPA sehingga diperoleh kriteria-kriteria validasi yang meliputi akurasi, presisi, dan linieritas.

TATA KERJA

Bahan dan alat

Bahan yang digunakan adalah *Gadolinium trichloride* (Strem Chemicals), *Dietilene triamine pentaaceticacid* (Sigma Aldrich), indikator *xyleneol orange* (Merck) dan larutan dapar asetat pH 5,8. Alat yang digunakan adalah timbangan Analitik (*Denver Instrument*), pH meter (Orion), *magnetic stirrer* (Cimarec), buret mikro (pyrex), labu ukur berbagai ukuran dan peralatan gelas pendukung lainnya dari pyrex.

Penentuan ion Gd (III) bebas

Penentuan ion Gd (III) bebas dilakukan dengan menggunakan metode titrasi kompleksometri. Pada kegiatan ini larutan GdCl_3 dititrasi dengan larutan DTPA. Indikator warna yang digunakan pada titrasi ini adalah zat warna *xyleneol*

orange. Volume larutan DTPA yang dipipet divariasikan antara 0,05 mL – 0,5 mL, sedangkan konsentrasi larutan DTPA-nya ditetapkan sebesar 0.0001 M. Larutan *xyleneol orange* dibuat dengan melarutkan 3 mg *xyleneol orange* dalam 10 mL dapar asetat pH 5,8 sehingga diperoleh larutan indikator dengan konsentrasi 0,3 mg/mL, yang selanjutnya dibagi dalam 10 vial dan disimpan dalam *deep freezer*. Hasil pengukuran yang diperoleh akan digunakan untuk perhitungan tingkat presisi, akurasi, dan linieritas. Analisis yang dilakukan untuk mengetahui ada atau tidaknya perbedaan nyata maka dilakukan uji t (*t-test*) dengan derajat kepercayaan P = 95 %.

Penentuan ligan DTPA bebas

Penentuan ligan DTPA bebas dilakukan dengan menggunakan prosedur yang sama dengan prosedur di atas namun pada kasus ini larutan DTPA dititrasi dengan larutan GdCl_3 dimana volume larutan DTPA yang dipipet divariasikan antara 0,01 mL – 0,5 mL sedangkan larutan GdCl_3 ditetapkan pada konsentrasi 0,001 M. Hasil pengukuran yang diperoleh akan digunakan untuk perhitungan tingkat presisi, akurasi, dan linieritas. Analisis yang dilakukan untuk mengetahui ada atau tidaknya perbedaan nyata maka dilakukan uji t (*t-test*) dengan derajat kepercayaan P = 95 %.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pelaksanaan validasi metode analisis (*assay*) menurut US Pharmacopea XXII [4] dapat dikelompokkan atas tiga kategori. Kategori pertama berkaitan dengan metode analisis untuk penentuan kuantitatif komponen utama obat dalam bentuk *bulk*. Kategori kedua berkenaan dengan penentuan pengotor (*impurities*) di dalam senyawa obat dalam

bentuk “*bulk*” dan kategori ketiga berkenaan dengan metode analitis untuk penentuan karakteristik kinerja, misalnya disolusi, pelepasan obat (*drug release*) dan lain-lain.

Ion Gd (III) yang sangat berbahaya dan kehadiran ligan DTPA bebas yang juga tidak diinginkan, membuat metode analitis penentuan ion Gd (III) dan ligan DTPA bebas termasuk dalam kategori kedua.

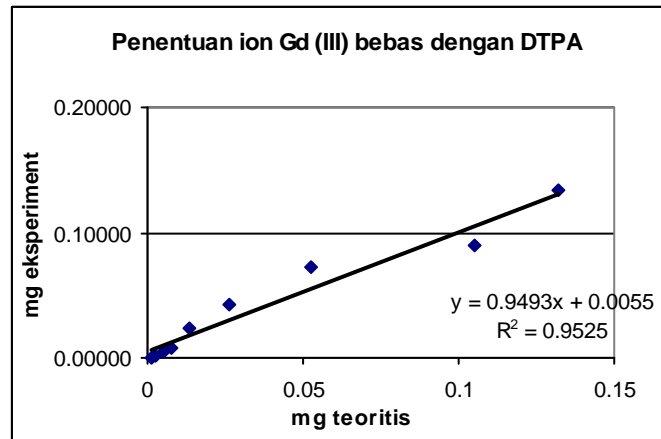
Hasil penentuan % *recovery*, standar deviasi (SD) dan kesalahan acak (%CV) pada kegiatan penentuan ion Gd(III) bebas dengan DTPA disajikan pada Tabel 1.

Suatu metode analisa dianggap valid jika memenuhi kriteria-kriteria seperti akurasi dan presisi yang baik. Data akurasi yang diamati didasarkan atas nilai % *recovery*. Dari percobaan titrasi Gd (III) dengan DTPA diperoleh % *recovery* yang berada pada rentang 30,33 %-183,59 %. Dari Tabel 1 dapat

dilihat bahwa % *recovery* semakin kecil dengan semakin kecilnya konsentrasi analit yang diperiksa. Hal ini bisa dikarenakan kesalahan paralaks dari individu yang melakukan analisa. Hal ini dapat diperbaiki dengan meningkatkan ketrampilan individu yang melakukan analisa tersebut. Uji linieritas dilakukan dalam upaya untuk mengamati akurasi suatu metoda analisis. Uji ini dilaksanakan dengan mengamati hubungan linier antara nilai Gd (III) yang sebenarnya dengan yang terukur. Dari grafik linieritas pada percobaan titrasi kompleksometri Gd (III) dengan DTPA menunjukkan hubungan linier yang baik ditandai dengan nilai koefisien korelasi $R^2 = 0,9525$ ($R=0,9760$). Hasil penentuan % *recovery*, standar deviasi (SD) dan kesalahan acak (% CV) pada kegiatan penentuan ligan DTPA bebas dengan Gd(III) disajikan pada Tabel 2.

Tabel 1. Hasil perhitungan penentuan Gd (III) dengan DTPA

No	N	mg Teoritis	mg Eksperimen	% <i>Recovery</i>	SD	%CV
1	10	0,1318	0,1340	101,69	0,0031	2,34
2	10	0,1054	0,0902	85,55	0,0022	2,42
3	10	0,0527	0,0718	136,28	0,0022	3,07
4	10	0,0264	0,0433	164,15	0,0049	11,43
5	10	0,0132	0,0242	183,59	0,0015	6,20
6	10	0,0079	0,0083	104,67	0,0008	10,09
7	10	0,0053	0,0048	91,67	0,0005	10,57
8	10	0,0026	0,0018	69,00	0,0002	10,37
9	10	0,0013	0,0004	30,33	0,0001	35,25

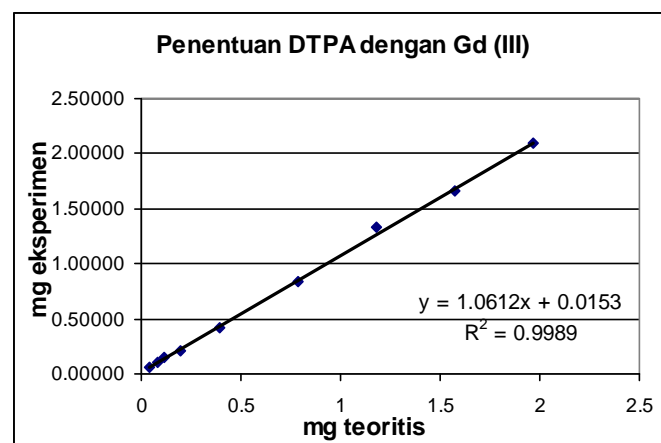


Gambar 2. Grafik linieritas penentuan ion Gd(III) bebas dengan DTPA

Tabel 2. Hasil perhitungan penentuan DTPA dengan Gd (III)

No	N	mg Teoritis	mg Eksperimen	% Recovery	SD	%CV
1	10	1,9668	2,0993	106,74	0,23	10,96
2	10	1,5734	1,6544	105,15	0,18	10,69
3	10	1,1800	1,3276	112,50	0,09	6,78
4	10	0,7837	0,8327	106,25	0,09	10,44
5	10	0,3933	0,4213	107,11	0,04	9,24
6	10	0,1967	0,2137	108,67	0,02	8,02
7	10	0,1180	0,1483	125,67	0,02	10,32
8	10	0,0787	0,1031	130,95	0,01	9,65
9	10	0,0393	0,0547	139,12	0,01	21,31

Dimana N = Jumlah pengulangan



Gambar 3. Grafik linieritas penentuan ligan DTPA bebas dengan Gd(III)

Pada percobaan penentuan DTPA dengan Gd (III) dengan metode analisa yang sama diperoleh % *recovery* yang berada pada rentang yang cukup baik yaitu antara 106,74 %-139,12 % dan linieritas yang baik dengan nilai koefisien korelasi $R^2 = 0,9989$ ($R = 0,9994$)

Untuk mengetahui apakah ada atau tidaknya perbedaan yang signifikan antara nilai pengukuran dari metode titrasi kompleksometri dengan nilai kandungan sebenarnya maka dilakukan uji t (*t-test*) dengan derajat kepercayaan 95 % [7].

$$t = \frac{(\bar{y} - \sim) \sqrt{N}}{s}$$

dimana \bar{y} , \sim , N, dan s masing-masing adalah nilai rerata hasil analisis, nilai sebenarnya, jumlah perulangan analisis (*replication*), dan simpangan baku (standar deviasi). Nilai t dari hasil perhitungan kemudian dibandingkan dengan nilai t dari tabel dengan tingkat kepercayaan 95 %. Hasil analisa penentuan Gd (III) dengan DTPA memperlihatkan nilai t_{hitung} yang lebih kecil (-1,0153) dari t_{tabel} (2,31) untuk tingkat kepercayaan 95 %. Sedangkan percobaan penentuan DTPA dengan Gd (III) memperlihatkan nilai t_{hitung} yang lebih besar (-3,4596) dari t_{tabel} (2,31) untuk tingkat kepercayaan 95 %. Hal ini menunjukkan bahwa pada penentuan Gd (III) dengan DTPA menunjukkan tidak ada perbedaan yang nyata antara nilai kandungan Gd (III) hasil analisis atau eksperimen dengan nilai yang sebenarnya. Namun ada perbedaan yang nyata antara nilai DTPA analisa dengan nilai yang sebenarnya

Koefisien variasi (CV) sebagai ukuran presisi metode analisis memperlihatkan

kecenderungan yang bervariasi. Nilai % CV pada penelitian ini dapat dilihat pada Tabel 1 dan 2. Hasil yang didapat menunjukkan adanya kesalahan acak (*random error*) yang bervariasi dari individu yang melakukan analisis yang ditunjukkan dengan % CV yang besar yaitu lebih dari 2 %. Suatu data dinilai memiliki presisi yang baik jika memiliki % CV kurang dari 2 %. Hal ini dikarenakan konsentrasi analit, jumlah sampel, dan kondisi laboratorium sangat berpengaruh sehingga % CV cenderung meningkat dengan menurunnya kadar analit yang dianalisa.

Kegiatan penelitian ini berhubungan dengan faktor lingkungan yaitu temperatur. Proses sintesa atau pembuatan senyawa *contrast agent* Gd-DTPA dilakukan dengan proses refluks. Hal ini menandakan bahwa pembentukan Gd-DTPA tidak terjadi secara spontan sementara kegiatan validasi metode titrasi kompleksometri ini dilakukan pada suhu kamar sehingga hal ini menjadi kendala dalam kegiatan ini.

KESIMPULAN DAN SARAN

Pada metode analisis kadar ion Gd (III) dan ligan DTPA bebas ternyata tidak memenuhi persyaratan % *recovery*, akurasi dan presisi walaupun linearitas yang bagus dan dari uji t (*t-test*) diperoleh nilai yang nyata dan tak nyata. Dengan demikian metode analisa pada penelitian ini tidak dapat digunakan sebagai alternatif penentuan ion Gd (III) bebas dan ligan DTPA bebas dalam *contrast agent*.

DAFTAR PUSTAKA

1. **NOTOSISWOYO M., dkk,** Pemanfaatan *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) sebagai sarana diagnosa pasien, Media Litbang Kesehatan Volume XIV Nomor 3, 2004.
2. **GUNAWAN A H., SUGIHARTO Y., MASKUR.,** Sintesis Gd-DTPA-Folat untuk MRI Contrast Agent dan Karakterisasinya. Menggunakan Perunut Radioaktif ^{153}Gd -DTPA-Folat. Jurnal Sains Materi Indonesia. Edisi Khusus Material untuk Kesehatan 2012, hal: 1-6. ISSN : 1411 – 1098.
3. **ALESANDRO B., GIANCARLO C., ELIANA G., FRANCO F.,** How To Determine Free Gd And Free Ligand In Solution Of Gd Chelates. A Technical Notes, Contrast Med. Mol. Imaging 1: 184-188. 2006.
4. **MUTALIB A., RAMLI M., HERLINA SARMINI E., SUHARMADI., BESARI C.,** Validasi Penentuan Sn (II) Di Dalam Kit Radiofarmaka, Jurnal Radioisotop dan Radiofarmaka, Vol 1, No 1, 1998.
5. **RAHMAT A H.,** Validasi Metode Pengujian, Pelatihan Validasi Metode Pusat Radioisotop dan Radiofarmaka BATAN, Pusat Penelitian Sistem Mutu dan Teknologi Pengujian, LIPI:2009.
6. **RIYADI W.,** Validasi Metode Analisis.24-03-2009
7. **SOEDIGDO S ., SOEDIGDO P.,** Pengantar Cara Statistika Kimia, Penerbit ITB:1977.

CATATAN CARA PENULISAN

1. Makalah ditulis dengan huruf Times New Roman ukuran 11. Diketik dalam 2 kolom, jarak antar baris 1,5 spasi dan jarak antar kolom 0,5 cm. Ukuran kertas A4 (21 cm x 29,7 cm) dengan jarak dari pinggir atas 3,5 cm, bawah 2,5 cm, kanan 2 cm, kiri 2 cm.
2. Naskah dapat ditulis baik dalam Bahasa Indonesia maupun Bahasa Inggris. Abstrak ditulis dalam bahasa Indonesia dan Bahasa Inggris masing-masing tidak lebih dari 300 kata. Judul bab dan sub bab tidak diberi nomor tetapi dengan dibedakan dengan huruf besar dan kecil yang ditebalkan (bold)
3. Nama tabel ditulis di atas tabel dengan huruf Times New Roman ukuran 11.
4. Nama gambar dan diagram ditulis di bawah gambar dan diagram dengan huruf Times New Roman ukuran 11.
5. Gambar, tabel dan diagram yang berukuran kecil dapat disimpan pada kolom makalah, sedangkan gambar yang berukuran besar disimpan di bagian atas atau bagian bawah halaman.
6. Pustaka diacu dalam bentuk nomor dalam tanda kurung siku [] sesuai dengan nomor urut dalam daftar pustaka, dengan cara penulisan:
 - a. Nama Pengarang ditulis dengan huruf Kapital. Kependekan nama depan ditulis setelah nama belakang, contoh :
TANAKA A., RAHARJO R.,
 - b. Nama buku ditulis lengkap dengan tanda kutip, diikuti dengan nomor edisi, nama penerbit, kota penerbitan, tahun penerbitan (dalam tanda kurung), dan nomor halaman, contoh:
"Radiation Dosimetry", 4th ed, Wiley Int. Co, New York, 1979, 234-235.
 - c. Judul makalah dalam suatu jurnal / majalah harus ditulis dengan susunan sebagai berikut; Judul artikel, nama jurnal/majalah berhuruf miring, kemudian diikuti nomor volume (huruf tebal), nomor penerbitan (kalau ada) dalam tanda kurung, tahun penerbitan, diikuti halaman yang diacu.
Contoh: Chromatographic behaviour of Cadmium-(II) in Hydrous Ceric Oxide Column, *J. Radioisot. Radiofarm.*, **3 (1)**, 2000,43-53.
7. Semua gambar dan diagram diserahkan dalam keadaan baik dan bersih. Semua notasi pada gambar dan diagram harap ditulis dengan komputer, tidak dengan tulisan tangan
8. Berkas yang ada catatan koreksi tim penyunting, mohon dikembalikan kepada penyunting bersama dengan berkas makalah yang telah diperbaiki serta CD yang berisi makalah tersebut, guna memudahkan koreksi ulang pencetakan.