



Radiochemical Purity Test of Fractionated Sestamibi Kit Labelled with *Technetium-99m*

Hasna Chaerunisa¹, N. Elly NE Rosilawati³, Muchtaridi Muchtaridi^{2*}

¹ Program Studi Profesi Apoteker, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia

² Departemen Analisis Farmasi dan Kimia Medisinal, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia

³ Departemen Kedokteran Nuklir, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia.

Submitted 10 May 2021; Revised 11 May 2021; Accepted 30 November 2022; Published 31 December 2022

*Corresponding author: muchtaridi@unpad.ac.id

Abstract

Coronary Heart Disease (CHD) is a heart disorder caused by blockage of blood vessels. CHD can be detected by Myocardial Perfusion Imaging (MPI). MPI is performed by injecting a radiopharmaceutical into the patient's body. ^{99m}Tc-sestamibi is a radiopharmaceutical that is commonly used in MPI. Sestamibi is available in the form of a multidose vial, but the cost of the examination will be expensive if it is only used for one patient. Cost effectiveness can be increased by fractionating the sestamibi kit before labelled by ^{99m}Tc. ^{99m}Tc-sestamibi needs to be tested for quality control before it is administered to the patients. One of the tests is the radiochemical purity test. The aim of this study was to determine the radiochemical purity of the fractionated sestamibi kit labelled by 50 mCi ^{99m}Tc. 2 vials of sestamibi kit were fractionated by adding 5 mL of 0.9% NaCl solution to each vial and divided into 10 new vials. Radiochemical purity was measured using the thin layer chromatography (TLC) method. The results of this study indicated that all samples had radiochemical purity of 100% up to 6 hours after labelling.

Keywords: Radiopharmaceutical, ^{99m}Tc-sestamibi, fractionation, radiochemical purity.

Uji Kemurnian Radiokimia Kit Sestamibi Difraksinasi dengan Penandaan *Technetium-99m*

Abstrak

Penyakit Jantung Koroner (PJK) adalah gangguan jantung yang disebabkan oleh penyumbatan pembuluh darah. PJK dapat dideteksi dengan Sidik Perfusi Miokard (SPM). SPM dilakukan dengan menyuntikkan radiofarmaka ke dalam tubuh pasien. ^{99m}Tc-sestamibi adalah radiofarmasi yang umum digunakan dalam SPM. Sestamibi tersedia dalam bentuk vial multidosis, namun biaya pemeriksaannya akan mahal jika hanya digunakan untuk satu pasien. Efektivitas biaya dapat ditingkatkan dengan memfraksinasi kit sestamibi sebelum diberi label ^{99m}Tc. ^{99m}Tc-sestamibi perlu diuji untuk kontrol kualitas sebelum diberikan kepada pasien. Salah satu pengujian tersebut adalah pengujian kemurnian radiokimia. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui kemurnian radiokimia kit sestamibi fraksinasi berlabel 50 mCi ^{99m}Tc. 2 vial kit sestamibi difraksinasi dengan menambahkan 5 mL larutan NaCl 0,9% pada setiap vial dan dibagi menjadi 10 vial baru. Kemurnian radiokimia diukur menggunakan metode kromatografi lapis tipis (KLT). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa semua sampel memiliki kemurnian radiokimia 100% hingga 6 jam setelah penandaan.

Kata Kunci: Radiofarmaka, ^{99m}Tc-sestamibi, fraksinasi, kemurnian radiokimia.

1. Pendahuluan

Penyakit Jantung Koroner merupakan keadaan dimana pasokan darah yang tidak memadai karena penyumbatan pembuluh darah. Prevalensi penyakit jantung koroner di Indonesia tahun 2013 sebesar 0,5% atau diperkirakan sekitar 883.447 orang, dimana jumlah penderita penyakit jantung koroner terbanyak terdapat di Provinsi Jawa Barat sebanyak 160.812 orang. Angka ini diperkirakan akan terus bertambah dan dapat menyebabkan kematian hingga 23,3 juta pada tahun 2030¹.

Penyakit jantung koroner perlu dideteksi secara dini untuk mencegah semakin buruknya penyakit dan kematian dini. Penyakit jantung koroner dapat dideteksi dengan metode pencitraan jantung yang bersifat non-invasif, salah satunya yaitu Sidik Perfusi Miokard (SPM)².

Sidik Perfusi Miokard (SPM) digunakan oleh beberapa rumah sakit (RS) di Indonesia yang memiliki fasilitas kedokteran nuklir. Sidik Perfusi Miokard dapat dilakukan dengan menginjeksikan radiofarmaka ke dalam tubuh dan dilihat menggunakan *Single-Photon Emission Computed Tomography* (SPECT). Radiofarmaka terdiri dari radionuklida dan farmaka. Farmaka dipilih berdasarkan lokalisasinya pada organ tertentu atau perannya dalam fungsi fisiologis organ, lalu farmaka tersebut ditandai oleh radionuklida yang sesuai sehingga terbentuk radiofarmaka yang dapat digunakan untuk melihat struktur morfologi atau fungsi fisiologis suatu organ. Radionuklida yang digunakan untuk SPM ini yaitu *Technetium-99m* (^{99m}Tc). ^{99m}Tc banyak digunakan karena memiliki beberapa kelebihan, antara lain dapat langsung diproduksi oleh generator ⁹⁹Mo/^{99m}Tc, memiliki waktu paruh sekitar 6 jam sehingga mudah dieliminasi oleh tubuh, dan memiliki energi sinar- γ sebesar 140keV

sesuai untuk deteksi menggunakan kamera gamma menghasilkan pencitraan yang baik³.

^{99m}Tc diperoleh dari proses peluruhan ⁹⁹-Molibdenum (⁹⁹Mo) dalam sebuah *generator*. *Generator* ⁹⁹Mo/^{99m}Tc terdiri atas kolom alumina (Al₂O₃) yang berisi molibdat dalam bentuk kimia ⁹⁹MoO₄²⁻. Kolom alumina (Al₂O₃) digunakan untuk pertukaran ion dan pHnya diatur menjadi asam untuk meningkatkan pengikatan. Peluruhan ⁹⁹Mo menjadi ^{99m}Tc mengarah pada pembentukan *pertechnetate* (^{99m}TcO₄⁻) dan dielusi dengan larutan *saline* membentuk ^{99m}Tc-*Sodium Pertechnetate* (Na^{99m}TcO₄). Struktur dari *pertechnetate* terdapat pada Gambar 1^{4,5}.

⁹⁹Mo mengalami peluruhan sebanyak 13,95% akan membentuk ⁹⁹Tc dan sebanyak 86,05% membentuk ^{99m}Tc dalam keadaan metastabil⁶. Eluat dari *generator* ⁹⁹Mo/^{99m}Tc mengandung anion *pertechnetate* (^{99m}TcO₄⁻). Senyawa koordinasi ini memiliki struktur geometri tetrahedral dengan tingkat oksidasi +7. *Pertechnetate*, tingkat oksidasi tertinggi untuk logam ini sangat stabil dalam larutan air. *Pertechnetate* ketika akan digunakan untuk penandaan pada molekul tertentu, perlu menghilangkan atom oksigen yang terikat pada logam dengan zat pereduksi dan digantikan dengan ligan baru⁷.

^{99m}Tc dapat direaksikan dengan ligan *methoxyisobutylisonitrile* (MIBI/sestamibi) dan tetrofosmin untuk SPM. Ligan sestamibi banyak digunakan untuk SPM, terutama karena memiliki kualitas gambar hasil pencitraan yang lebih baik dibandingkan tetrofosmin⁸. Ligan sestamibi digunakan secara luas untuk diagnosis perfusi miokard untuk mendeteksi lokasi miokardium yang abnormal⁹. Ligan sestamibi memiliki kualitas pencitraan yang baik karena penangkapan pada jantung yang tinggi, sedangkan pada *liver* dan paru rendah¹⁰. Ligan sestamibi sudah banyak digunakan untuk SPM pada fasilitas



Gambar 1. Struktur *Pertechnetate*⁵

kedokteran nuklir di Indonesia.

Kit sestamibi tersedia dalam bentuk vial multidosis. Satu vial kit sestamibi dapat digunakan untuk SPM pada beberapa pasien, apabila jumlah pasiennya sedikit, biaya yang dikeluarkan untuk penandaan cukup besar karena kit sestamibi memiliki harga yang relatif mahal. Upaya untuk meningkatkan efisiensi biaya perlu dilakukan pada SPM menggunakan ^{99m}Tc -sestamibi ini. Salah satu upaya yang dipertimbangkan yaitu dengan melakukan fraksinasi terhadap kit kering-beku sestamibi sebelum dilakukan penandaan dengan ^{99m}Tc .

Fraksinasi adalah salah satu cara paling efektif untuk melakukan efisiensi biaya tanpa mengurangi kualitas pencitraan dan terbukti mampu menghemat biaya yang dikeluarkan. Penelitian mengenai fraksinasi kit sestamibi ini dapat digunakan sebagai acuan untuk kedokteran nuklir, khususnya kedokteran nuklir yang baru berdiri untuk melakukan efisiensi biaya, tetapi penelitian yang dilakukan terkait fraksinasi kit sestamibi ini masih sedikit. Fraksinasi dilakukan dengan merekonstitusi kit radiofarmaka secara aseptik dalam larutan NaCl 0,9% dan membaginya menjadi beberapa bagian, kemudian disimpan pada suhu -20°C dan dapat digunakan hingga 12 hari setelah difraksinasi¹¹.

Kit sestamibi yang telah difraksinasi perlu ditandai dengan ^{99m}Tc sehingga membentuk radiofarmaka ^{99m}Tc -sestamibi. ^{99m}Tc -sestamibi diberikan secara intravena, lalu pada ruang ekstraseluler akan melewati membran sel dengan mekanisme difusi pasif transmembran lipofilik dan terdistribusi di dalam tubuh mengikuti konsentrasi dan gradien (karena ruang intraseluler bermuatan negatif) dan terakumulasi di dalam mitokondria⁷. Penurunan fungsi mitokondria dalam sel miokard menyebabkan penurunan potensi matriks mitokondria, sehingga menurunkan akumulasi ^{99m}Tc -sestamibi¹².

Radiofarmaka ^{99m}Tc -sestamibi perlu diuji kualitasnya sebelum digunakan pada pasien, salah satu pengujian yang digunakan yaitu uji kemurnian radiokimia. Uji kemurnian radiokimia merupakan fraksi dari total radioaktivitas dalam bentuk kimiawi yang

diinginkan dalam radiofarmaka. Pengotor radiokimia yang terdapat dalam radiofarmaka dapat menyebabkan kualitas gambar yang buruk dan memberikan dosis radiasi yang tidak perlu kepada pasien. Pengotor dapat terjadi karena adanya radioisotop bebas, produk degradasi, atau produk limbah selama proses reaksi. Contoh pengotor radiokimia dalam kompleks bertanda ^{99m}Tc adalah pertechnetate ($^{99m}\text{TcO}_4^-$) bebas dan ^{99m}Tc terhidrolisis^{13,14}.

Uji kemurnian radiokimia harus dilakukan dengan waktu yang singkat agar efisien karena radioisotop yang terkandung didalam radiofarmaka mudah meluruh dengan waktu paro yang cukup singkat. Uji kemurnian radiokimia umumnya menggunakan metode kromatografi lapis tipis karena pengerjaannya relatif mudah, waktu yang digunakan singkat, serta biaya pengerjaan relatif murah¹⁵.

Pelat KLT dianalisis menggunakan *Radio-TLC Scanner*, dimana detektor radiasi bergerak sepanjang pelat untuk mengukur radiasi yang dipancarkan di sepanjang pelat. Hasil pengukuran dianalisis sesuai dengan rasio jarak dari spot asli dan radioaktivitas. *Radio-TLC Scanner* umumnya menunjukkan grafik jumlah radioaktivitas gamma dipancarkan oleh komponen radiofarmaka, termasuk radioisotop tertentu^{16,17}.

Berdasarkan hal tersebut, maka perlu dilakukan penelitian terkait uji kemurnian radiokimia ^{99m}Tc -Sestamibi menggunakan metode kromatografi lapis tipis untuk mengetahui kualitas kit Sestamibi difraksinasi yang ditandai dengan ^{99m}Tc .

2. Metode

2.1. Alat

Alat yang digunakan antara lain *disposable syringe* 1 mL dan 5 mL, *dose calibrator* (Capintec), *generator* $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ (Enviro), pelat KLT silica gel GF₂₅₄ (Merck), kontainer Pb, spektrometer gamma (Raytest), tabung *ependorf microtube*, *radio-TLC scanner* (Raytest), dan *waterbath*.

2.2. Bahan

Bahan yang digunakan antara lain etanol absolut (Merck), kit kering-beku sestamibi

(PoltechMIBI), larutan $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ steril yang didapat dari *generator* $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ (Enviro), dan larutan NaCl 0,9% (Otsu-NS®).

2.3. Prosedur

2.3.1. Uji Visual dan Uji pH

Pemeriksaan visual larutan dilakukan dengan cara mengamati larutan $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ hasil elusi dari *generator* $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$. Uji pH dilakukan dengan cara larutan $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ diteteskan pada kertas pH indikator dan diamati perubahan warna yang terjadi.

2.3.2. Uji Kemurnian Radionuklida $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$

Larutan $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ dengan radioaktivitas 1 mCi diencerkan dengan 5 mL larutan NaCl 0,9%. Sebanyak 5 μL larutan uji diambil dan dimasukkan ke dalam tabung *epENDORF microtube*, kemudian diukur dengan menggunakan spektrometer gamma.

2.3.3. Uji kemurnian radiokimia $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$

Pelat silica gel GF₂₅₄ ukuran 1 cm x 5 cm disiapkan dengan ujung bawah pelat diberi garis dengan jarak 1 cm. Sebanyak 5 μL larutan $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ ditotolkan pada garis yang sudah ditandai sehingga membentuk lingkaran. Fase gerak yaitu larutan NaCl 0,9% dimasukkan ke dalam *chamber* dan dijenuhkan terlebih dahulu. Pelat KLT yang telah ditotolkan larutan $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ diletakkan ke dalam *chamber* secara hati-hati dan tegak lurus. Pelat dielusi sampai batas atas, lalu diangkat dan dibiarkan mengering. Kemudian, pelat dimasukkan kedalam alat *radio-TLC scanner* untuk dilakukan pengukuran Rf dan

Persentase Kemurnian Radiokimia (KRK).

2.3.4. Fraksinasi Kit Sestamibi

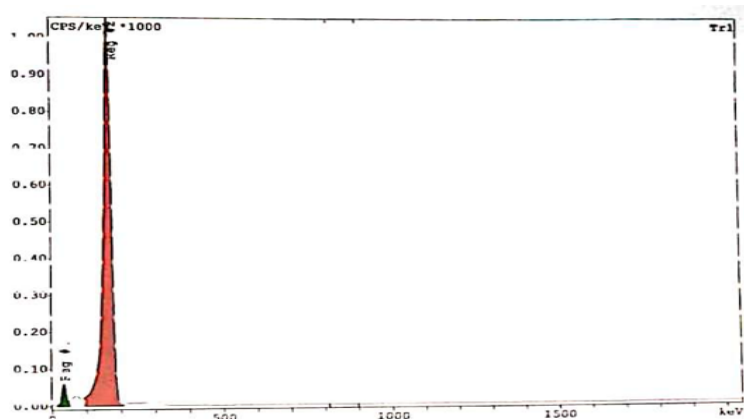
Kit sestamibi direkonstitusi dengan 5 mL larutan NaCl 0,9% dan dibagi ke dalam 5 vial steril masing-masing 1 mL secara aseptik.

2.3.5. Penandaan $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi

Sebanyak 1 mL larutan $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ steril dengan radioaktivitas 50 mCi dimasukkan ke dalam vial yang terdapat pada perisai timbal. Vial dikocok menggunakan *vortex mixer* hingga isinya larut sempurna (sekitar 1 menit). Vial ditempatkan secara tegak di dalam *waterbath* dan dididihkan selama 10-12 menit (pengaturan waktu 10-12 menit dimulai segera setelah air mendidih). Vial dikeluarkan dari *waterbath*, kemudian dimasukkan ke dalam kontainer timbal dan dibiarkan dingin selama 15 menit.

2.3.6. Uji Kemurnian Radiokimia $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi

Pelat silica gel GF₂₅₄ ukuran 1 cm x 5 cm disiapkan dengan ujung bawah pelat diberi garis dengan jarak 1 cm untuk penempatan sampel. Sebanyak 5 μL larutan $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi ditotolkan pada garis yang sudah ditandai sehingga membentuk lingkaran. Fase gerak etanol absolut dimasukkan ke dalam *chamber* dan didiamkan hingga jenuh. Pelat KLT yang telah ditotolkan larutan $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi dimasukkan ke dalam *chamber* secara hati-hati dan garis pada pelat KLT tidak boleh terendam oleh fase gerak. Pelat dielusi sampai pelarut bergerak sekitar 3 cm dari garis awal. Pelat KLT dikeluarkan dari *chamber* dan



Gambar 2. Kemurnian radionuklida larutan eluat $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ diukur dengan spektrometer gamma (Raytest)

Tabel 1. Rf hasil uji kemurnian radiokimia ^{99m}Tc -Sestamibi

Vial	Rf				
	Jam Ke-0	Jam Ke-1	Jam Ke-2	Jam Ke-3	Jam Ke-6
1	0,3	0,4	0,5	0,3	0,4
2	0,3	0,4	0,4	0,4	0,4
3	0,4	0,5	0,5	0,4	0,4
4	0,4	0,4	0,5	0,4	0,4
5	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
6	0,4	0,5	0,5	0,5	0,5
7	0,4	0,4	0,5	0,4	0,5
8	0,4	0,5	0,4	0,4	0,4
9	0,4	0,5	0,4	0,6	0,4
10	0,4	0,4	0,4	0,5	0,4

dibiarkan hingga kering. Kemudian, pelat dimasukkan kedalam alat *TLC scanner* untuk dilakukan pengukuran Rf dan persentase Kemurnian Radiokimia (KRK).

3. Hasil

3.1. Uji Visual dan Uji pH

Pemeriksaan visual larutan $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$ menunjukkan larutan bening, jernih dan tidak berwarna. Hasil tersebut sesuai dengan persyaratan yang tertera pada *European Pharmacopoeia* Edisi ke-10¹⁸ bahwa kualitas larutan $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$ yaitu larutan harus bening dan tidak berwarna. Selain itu, pH dari Larutan $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$ juga diuji dan menunjukkan pH sebesar 5. Hasil tersebut sesuai dengan persyaratan yang tertera pada *European Pharmacopoeia* Edisi ke-10¹⁸ bahwa larutan $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$ memiliki pH antara 4,0 – 8,0.

3.2. Uji Kemurnian Radionuklida $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$

Hasil uji kemurnian radionuklida menggunakan spektrometer gamma menunjukkan adanya puncak pada energi 140 keV. Puncak tersebut spesifik menunjukkan adanya ^{99m}Tc yang terdapat di dalam larutan eluat $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$. Pada energi 740keV dan 780keV tidak terdapat puncak yang menunjukkan adanya radionuklida induk ^{99}Mo . Hasil uji kemurnian radionuklida terdapat pada Gambar 2. Berdasarkan hal tersebut dapat disimpulkan bahwa larutan eluat $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$ mengandung ^{99m}Tc murni dan tidak ada pengotor ^{99}Mo .

3.3. Uji Kemurnian Radiokimia $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$

Uji kemurnian radiokimia dilakukan dengan metode kromatografi lapis tipis (KLT). Fase diam yang digunakan pada uji kemurnian radiokimia ini yaitu pelat KLT SGF₂₅₄. Fase gerak yang digunakan pada uji kemurnian radiokimia ini yaitu larutan NaCl 0,9%. Uji kemurnian radiokimia ini menunjukkan Rf sebesar 0,9. Uji kemurnian radiokimia ini juga menunjukkan KRK sebesar 100%. Syarat KRK $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$ berdasarkan *European Pharmacopoeia* Edisi ke-10¹⁸ yaitu KRK $\geq 95\%$. Maka, hasil pengujian memenuhi persyaratan dan larutan $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$ dapat digunakan untuk penandaan senyawa Sestamibi.

3.4. Fraksinasi Kit Sestamibi

Kit sestamibi tersedia dalam bentuk serbuk berwarna putih, dimana tiap vialnya mengandung 1 mg senyawa sestamibi. Fraksinasi kit sestamibi dilakukan dengan merekonstitusi kit sestamibi dalam larutan NaCl 0,9% dan membaginya menjadi beberapa bagian. Kit sestamibi yang digunakan pada penelitian ini yaitu sebanyak 2 vial dan masing-masing vial ditambahkan 5 mL larutan NaCl 0,9%. Masing-masing vial kit sestamibi dibagi ke dalam 5 vial baru secara aseptik sehingga pada penelitian ini terdapat 10 vial kit sestamibi yang telah difraksinasi. Kit sestamibi yang telah difraksinasi menunjukkan larutan yang tidak berwarna dan jernih. Hal tersebut menunjukkan bahwa kit sestamibi telah larut sempurna dalam larutan NaCl 0,9% dan dapat digunakan untuk penandaan oleh ^{99m}Tc .

Tabel 2. Hasil uji kemurnian radiokimia ^{99m}Tc -Sestamibi

Vial	Kemurnian radiokimia (%)				
	Jam Ke-0	Jam Ke-1	Jam Ke-2	Jam Ke-3	Jam Ke-6
1	100	100	100	100	100
2	100	100	100	100	100
3	100	100	100	100	100
4	100	100	100	100	100
5	100	100	100	100	100
6	100	100	100	100	100
7	100	100	100	100	100
8	100	100	100	100	100
9	100	100	100	100	100
10	100	100	100	100	100
Rata-rata	100±0 (n=10)	100±0 (n=10)	100±0 (n=10)	100±0 (n=10)	100±0 (n=10)

3.5. Penandaan ^{99m}Tc -sestamibi

Pada penelitian ini, masing-masing vial kit sestamibi yang telah difraksinasi ditandai oleh ^{99m}Tc dengan radioaktivitas 50 mCi. Sestamibi tersedia dalam bentuk kompleks $[\text{Cu}(\text{MIBI})_4]\text{BF}_4$. Proses penandaan ini membutuhkan pemanasan untuk melepaskan sestamibi dari kompleks $[\text{Cu}(\text{MIBI})_4]\text{BF}_4$, selain itu sestamibi memiliki kelarutan yang rendah pada larutan *aqueous* sehingga membutuhkan pemanasan untuk meningkatkan kelarutannya¹³.

Larutan ^{99m}Tc -sestamibi yang terbentuk menunjukkan larutan yang jernih dan tidak berwarna. Larutan ini memiliki pH 5. Berdasarkan *European Pharmacopoeia* Edisi ke-10¹⁸, kualitas larutan ^{99m}Tc -sestamibi yaitu larutan harus bening dan tidak berwarna, serta pH sekitar 5,0 - 6,0. Maka larutan ^{99m}Tc -sestamibi memenuhi persyaratan yang tertera pada *European Pharmacopoeia* Edisi ke-10.

3.6. Uji Kemurnian Radiokimia ^{99m}Tc -Sestamibi

Uji kemurnian radiokimia dilakukan dengan metode kromatografi lapis tipis (KLT). Fase diam yang digunakan pada uji kemurnian radiokimia ^{99m}Tc -sestamibi ini yaitu pelat KLT SGF₂₅₄. Fase gerak yang digunakan pada uji kemurnian radiokimia ini yaitu etanol absolut. Uji kemurnian radiokimia ini dilakukan untuk mengetahui Rf dan KRK. Rf dan KRK diukur pada jam ke-0, 1, 2, 3, dan 6. Hal ini dilakukan untuk melihat kualitas

^{99m}Tc -sestamibi setelah penandaan hingga 6 jam setelah penandaan. Hasil uji kemurnian radiokimia ^{99m}Tc -sestamibi pada jam ke-0 hingga jam ke-6 terdapat pada Tabel 1 dan Tabel 2. Rf dari 10 vial pada jam ke-0 hingga jam ke-6 menunjukkan hasil yang beragam dengan rentang 0,3 - 0,6.

Hasil pengukuran %kemurnian radiokimia ^{99m}Tc -Sestamibi yang terdapat pada Tabel 2 menunjukkan bahwa seluruh vial memiliki KRK ^{99m}Tc -Sestamibi sebesar 100% pada jam ke-0, 1, 2, 3, dan 6. Persyaratan KRK ^{99m}Tc -Sestamibi berdasarkan *European Pharmacopoeia* Edisi ke-10 yaitu $\geq 94\%$. Hal ini menunjukkan bahwa semua vial memenuhi persyaratan %kemurnian radiokimia. Maka, ^{99m}Tc -Sestamibi dapat digunakan untuk SPM hingga 6 jam setelah penandaan.

4. Pembahasan

4.1. Uji Kemurnian Radionuklida $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$

Uji kemurnian radionuklida dilakukan untuk mengetahui adanya pengotor radionuklida yang terkandung didalam larutan eluat $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$. Radionuklida yang diinginkan dalam eluat *generator* $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ adalah ^{99m}Tc . Pengotor radionuklida yang paling umum dalam eluat *generator* $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ adalah radionuklida induk, ^{99}Mo . Jumlah ^{99}Mo dalam eluat harus sekecil mungkin, karena memiliki umur yang panjang dan dapat meningkatkan dosis radiasi tanpa memberikan manfaat apapun bagi pasien¹⁹.

Uji kemurnian radionuklida dilakukan menggunakan spektrometer gamma. Larutan

eluat $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ diencerkan terlebih dahulu menggunakan NaCl 0,9% dan dianalisis menggunakan spektrometer gamma Mucha (Raytest) dengan detektor $\text{NaI}(\text{Tl})$ untuk melihat spektrum puncak energi foton (*photopeak*) yang dipancarkan oleh sinar gamma dari radionuklida yang terkandung didalam larutan tersebut. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ akan menghasilkan puncak pada energi 140 keV, sedangkan pengotor ^{99}Mo akan menghasilkan puncak pada energi 740 keV dan 780 keV.

4.2. Uji kemurnian radiokimia $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$

Uji kemurnian radiokimia dilakukan dengan metode kromatografi lapis tipis (KLT). Metode KLT dipilih karena pengerjaannya relatif mudah, waktu yang digunakan singkat, serta biaya pengerjaan relatif murah. Selain itu, sampel tetap berada pada pelat dan tidak ada radioaktivitas yang hilang selama pengujian. Kromatografi lapis tipis dilakukan berdasarkan prinsip adsorpsi dan partisi, dimana radiofarmaka ditotolkan pada pelat (fase diam) dan akan dielusikan oleh fase gerak¹⁵.

Fase diam yang digunakan pada uji kemurnian radiokimia ini yaitu pelat KLT SGF₂₅₄. Fase gerak yang digunakan pada uji kemurnian radiokimia ini yaitu larutan NaCl 0,9%. Larutan NaCl 0,9% merupakan pelarut polar yang dapat mempengaruhi migrasi dari pertechetate bebas. *Pertechetate* bebas bersifat hidrofilik dan migrasinya didasarkan pada kelarutannya terhadap pelarut yang digunakan.

Uji kemurnian radiokimia dilakukan untuk mengetahui adanya pengotor radiokimia yang dapat menyebabkan kualitas gambar yang buruk dan memberikan dosis radiasi yang tidak perlu kepada pasien¹³. Uji kemurnian radiokimia ini menunjukkan KRK sebesar 100%, hal tersebut menunjukkan bahwa tidak ada pengotor radiokimia yang terkandung dalam larutan $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$.

4.3. Fraksinasi Kit Sestamibi

Kit sestamibi tersedia dalam bentuk serbuk berwarna putih, dimana tiap vialnya mengandung 1 mg senyawa sestamibi. Fraksinasi kit sestamibi dilakukan dengan merekonstitusi kit sestamibi dalam larutan

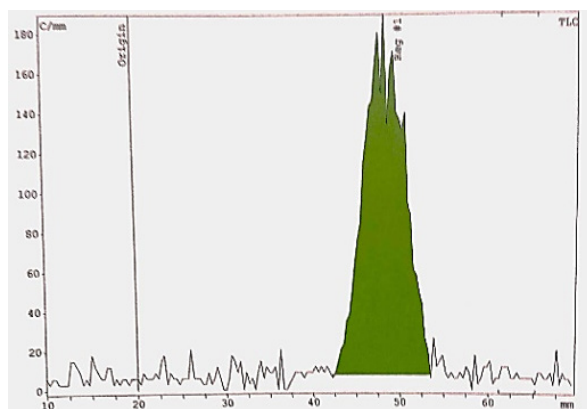
NaCl 0,9% dan membaginya menjadi beberapa bagian. Fraksinasi ini dilakukan untuk menghemat biaya dalam praktik rutin institusi kedokteran nuklir. 6 Larutan NaCl 0,9% digunakan pada fraksinasi ini karena kit ini digunakan untuk injeksi secara intravena, sehingga pelarut yang digunakan harus steril dan memiliki karakteristik yang serupa dengan darah. Lima vial kit sestamibi hasil fraksinasi memiliki karakteristik fisik yang serupa dan memiliki pH yang sama, yaitu 5.

4.4. Penandaan $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi

Pada penelitian ini, masing-masing vial kit sestamibi yang telah difraksinasi ditandai oleh $^{99\text{m}}\text{Tc}$ dengan radioaktivitas 50 mCi. Radioaktivitas 50 mCi dipilih karena dosis $^{99\text{m}}\text{Tc}$ yang dibutuhkan 1 pasien untuk SPM yaitu 10 mCi pada kondisi rest dan 30 mCi pada kondisi stress. Dosis $^{99\text{m}}\text{Tc}$ yang digunakan harus berlebih untuk mengantisipasi peluruhan $^{99\text{m}}\text{Tc}$ agar dosis yang diberikan pada pasien sesuai. Selain itu, 1 vial kit sestamibi dapat ditandai oleh $^{99\text{m}}\text{Tc}$ dengan radioaktivitas maksimal 11 GBq atau sekitar 297 mCi, sehingga kit sestamibi dapat dibagi menjadi 5 vial yang masing-masing ditandai oleh $^{99\text{m}}\text{Tc}$ dengan radioaktivitas 50 mCi.

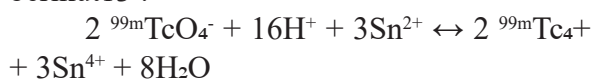
Sestamibi merupakan ligan *methoxyisobutylisonitrile* (MIBI) yang mengandung gugus isonitril dan akan membentuk kompleks dengan $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Kit sestamibi terdiri dari [Tetrakis (2-methoxy-2-methylpropyl-1-isocyanide) copper (1+)] tetrafluoroborate, stannous chloride dihydrate, sodium citrate dihydrate, L-cysteine hydrochloride monohydrate, dan D-mannitol². Penandaan $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi dilakukan dengan metode *ligand exchange*. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ akan membentuk kompleks dengan ligan yang lemah, kemudian kompleks tersebut akan bereaksi dengan ligan kedua yang lebih stabil. Kedua ligan tersebut memiliki stabilitas yang berbeda, sehingga menyebabkan terjadinya *ligand exchange* dan membentuk kompleks $^{99\text{m}}\text{Tc}$ yang lebih stabil dengan ligan kedua^{13,22}.

Proses penandaan diawali dengan mengubah tingkat oksidasi dari $^{99\text{m}}\text{Tc}$. $^{99\text{m}}\text{Tc}$



Gambar 3. Kromatogram pengotor $^{99m}\text{TcO}_4^-$ yang diukur menggunakan *radio-TLC scanner* (Raytest)

yang terdapat dalam larutan $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$ memiliki tingkat oksidasi +7 dan bersifat stabil sehingga sulit digunakan untuk penandaan ligan sestamibi. *Stannous chloride dihydrate* berperan sebagai agen pereduksi yang akan menurunkan tingkat oksidasi ^{99m}Tc dari +7 menjadi +4 berdasarkan pada reaksi berikut 13 :

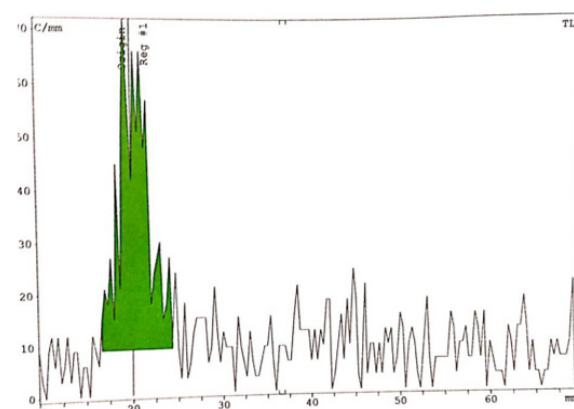


^{99m}Tc yang telah direduksi akan bereaksi dengan *sodium citrate dihydrate* yang berperan sebagai ligan lemah membentuk kompleks ^{99m}Tc -citrate. Sestamibi berperan sebagai ligan yang lebih kuat dibandingkan *sodium citrate dihydrate*, sehingga akan bereaksi dengan kompleks ^{99m}Tc -citrate membentuk ^{99m}Tc -sestamibi.

Proses penandaan ini membutuhkan pemanasan untuk melepaskan sestamibi dari kompleks $[\text{Cu}(\text{MIBI})_4]\text{BF}_4$, selain itu sestamibi memiliki kelarutan yang rendah pada larutan *aqueous* sehingga membutuhkan pemanasan untuk meningkatkan kelarutannya¹³. ^{99m}Tc -sestamibi hasil penandaan disimpan pada suhu ruang (25°C) untuk dilihat stabilitasnya hingga 6 jam setelah penandaan.

4.5. Uji Kemurnian Radiokimia ^{99m}Tc -Sestamibi

Uji kemurnian radiokimia dilakukan untuk mengetahui kemurnian $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$ -sestamibi di dalam sediaan. Uji kemurnian radiokimia dilakukan dengan metode kromatografi lapis tipis (KLT). Fase diam yang digunakan pada uji kemurnian radiokimia ^{99m}Tc -sestamibi ini yaitu pelat KLT SGF₂₅₄



Gambar 4. Kromatogram pengotor $^{99m}\text{TcO}_2$ yang diukur menggunakan *radio-TLC scanner* (Raytest)

yang bersifat polar. Fase gerak yang digunakan pada uji kemurnian radiokimia ini yaitu etanol absolut. Etanol absolut merupakan pelarut semipolar yang dapat melarutkan senyawa polar maupun nonpolar (lipofilik).

Ligan sestamibi mengandung banyak rantai alkil hidrokarbon sehingga radiofarmaka ^{99m}Tc -Sestamibi bersifat nonpolar, sedangkan pengotor $^{99m}\text{TcO}_4^-$ bersifat polar. Pemisahan senyawa didasarkan pada kompetisi antara senyawa dengan fase gerak untuk berikatan pada fase diam. $^{99m}\text{TcO}_4^-$ memiliki Rf sebesar 0,75 dengan kromatogram seperti yang terdapat pada Gambar 3. Pengotor $^{99m}\text{TcO}_2$ memiliki Rf sebesar 0,2 dengan kromatogram seperti yang terdapat pada Gambar 4. ^{99m}Tc -Sestamibi bersifat nonpolar sehingga akan terelusi oleh fase gerak etanol absolut yang bersifat semi polar dan menghasilkan Rf seperti yang terdapat pada Tabel 1. KRK dari 10 vial hasil fraksinasi menunjukkan angka 100%, dimana nilai KRK ini lebih tinggi dibandingkan KRK dari hasil fraksinasi yang dilakukan oleh Mansur (2006) yang menunjukkan nilai $98 \pm 1\%$.

5. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa pengujian kemurnian radiokimia menggunakan metode kromatografi lapis tipis dengan fase diam pelat KLT SGF₂₅₄ dan fase gerak etanol absolut menunjukkan bahwa kit sestamibi difraksinasi yang ditandai dengan ^{99m}Tc dosis 50 mCi memiliki kemurnian radiokimia sebesar 100% hingga 6 jam setelah dilakukan penandaan. Nilai tersebut

memenuhi persyaratan kemurnian radiokimia ^{99m}Tc -sestamibi yang tertera pada *European Pharmacopoeia* Edisi ke-10, dimana kemurnian radiokimia ^{99m}Tc -sestamibi yaitu $\geq 94\%$. Maka dari itu, fraksinasi ini dapat dilakukan oleh kedokteran nuklir dimana hasil fraksinasi dapat disimpan di suhu ruang dan digunakan pada hari yang sama, tetapi perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk melihat stabilitas dari kit sestamibi hasil fraksinasi dalam penyimpanan.

Daftar Pustaka

1. Kemenkes. Info Datin : Situasi Kesehatan Jantung. Jakarta: Kemenkes RI; 2014.
2. Vlodaver Z, Wilson RF, Garry DJ. Coronary Heart Disease : Clinical, Pathological, Imaging, and Molecular Profiles. New York: Springer; 2012.
3. Doroudi A, Saraji F, Erfani M, Saadati SM, Kisast A, Ahmadi F, et al. The stability of ^{99m}Tc -MIBI (Sestamibi) complex samples which prepared under ultrasound irradiation technique versus boiling water bath method. *J Appl Pharm Sci.* 2016;6(11):126–34.
4. Boschi A, Uccelli L, Martini P. A Picture of Modern Tc - 99m Radiopharmaceuticals: Production, Chemistry, and Applications in Molecular Imaging. *Appl Sci.* 2019;9(2526).
5. NCBI. PubChem Compound Summary for CID9543089, Pertechnetate [Internet]. 2020 [cited 2020 May 30]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Pertechnetate>
6. Muchtaridi. Dasar-dasar Radiofarmasi : Pengembangan Untuk Diagnosis dan Terapi. Yogyakarta: Deepublish; 2014.
7. Orsini F, Lorenzoni A, Erba PA, Mariani G. Radiopharmaceuticals for Single Photon Emission Imaging and for Therapy. In: *Nuclear Oncology: Pathophysiology and Clinical Applications.* New York: Springer Science+Business Media; 2013. p. 21–34.
8. Vrachimis A, Hermann S, Máthé D, Schober O, Schäfers M. Systematic evaluation of ^{99m}Tc -tetrofosmin versus ^{99m}Tc -sestamibi to study murine myocardial perfusion in small animal SPECT/CT. *EJNMMI Res.* 2012;2(1):1–9.
9. Daruwati I, Sriyani ME, Oekar NK, Hanafiah A, Zainuddin N. Profile of MIBI liquid phase radiopharmaceutical for myocardial imaging. *Atom Indones.* 2016;42(1):27–32.
10. Bucerius J, Ahmadzadehfar H, Biersack H. ^{99m}Tc -Sestamibi : Clinical Application. Berlin: Springer Berlin Heidelberg; 2012.
11. Mansur MS, Mushtaq A, Jehangir M. Fractionation of lyophilized MIBI kit for ^{99m}Tc labeling. *J Radioanal Nucl Chem.* 2006;268(1):141–3.
12. Matsuo S, Nakajima K, Kinuya S. Evaluation of Cardiac Mitochondrial Function by a Nuclear Imaging Technique using Technetium- 99m -MIBI Uptake Kinetics. *Asia Ocean J Nucl Med Biol.* 2013;1(1):39–43.
13. Saha GB. Fundamentals of Nuclear Pharmacy. 7th ed. Ohio: Springer; 2018.
14. Muchtaridi M, Setyawati LU, Islamiaty RR, Lie KR, Nurhidayah W. The purity identification and radiolabeling of α -mangostin with technetium- 99m . *J Adv Pharm Technol Res.* 2020;11(1):6–12.
15. Zolle I. Technetium- 99m Pharmaceuticals : Preparation and Quality Control Nuclear Medicine. Berlin: Springer; 2007.
16. Jeon SJ, Kim KM, Lim I, Song K, Kim JG. Pixelated scintillator-based compact radio thin layer chromatography scanner for radiopharmaceuticals quality control. *J Instrum.* 2017;12(11).
17. Wang J, Rios A, Lisova K, Slavik R, Chatziioannou AF, van Dam RM. High-throughput radio-TLC analysis. *Nucl Med Biol [Internet].* 2020;82–83:41–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2019.12.003>
18. Council of Europe. European Pharmacopoeia. Strasbourg: Council of Europe; 2019.
19. Ziessman HA, O'Malley JP, Thrall JH. Radiopharmaceuticals. In: *Nuclear Medicine.* Philadelphia: Elsevier Inc.; 2014. 1–15 p.

20. Gilmore GR. Practical Gamma-ray Spectrometry. 2nd ed. Warrington: John Wiley & Sons; 2008.
21. Boria AJ, Rucinski BD, Abraham SA, Dawson AS, Jawad AH, Miklos JA, et al. ¹³⁷Cs Dosimeter Irradiation Facilities: Calibration Frequency, Precision, and Accuracy. Health Phys. 2017;112(4):357–63.
22. POLATOM. PoltechMIBI [Internet]. 2018 [cited 2021 Jan 20]. Available from: https://www.polatom.pl/sites/default/files/2018.02.09_PoltechMIBI_SPCh-A2_zmniejszyc_do_A3.pdf