

KARAKTERISASI FISIKO-KIMIA RADIOISOTOP TERBIUM-161-KLORIDA ($^{161}\text{TbCl}_3$) HASIL IRADIASI BAHAN SASARAN GADOLINIUM OKSIDA ALAM

PHYSICO-CHEMICAL CHARACTERIZATION OF TERBIUM-161-CHLORIDE ($^{161}\text{TbCl}_3$) RADIOISOTOPE FROM IRRADIATED NATURAL GADOLINIUM OXIDE TARGET

Azmairit Aziz, Nana Suherman

Pusat Sains dan Teknologi Nuklir Terapan – BATAN

Jl. Tamansari 71 Bandung, 40132

e-mail: aaziz@batan.go.id

Diterima 5 Januari 2015, diterima dalam bentuk perbaikan 26 Januari 2015, disetujui 27 Januari 2015

ABSTRAK

KARAKTERISASI FISIKO-KIMIA RADIOISOTOP TERBIUM-161-KLORIDA ($^{161}\text{TbCl}_3$) HASIL IRADIASI BAHAN SASARAN GADOLINIUM OKSIDA ALAM. Saat ini jumlah penderita kanker meningkat setiap tahun di Indonesia dan menjadi penyebab kematian ketiga setelah penyakit jantung dan darah tinggi. Terbium-161 (^{161}Tb) merupakan pemancar- β lemah ($E_{\beta^-} = 0,155$ MeV, $T_{1/2} = 6,9$ hari) yang sangat mirip dengan ^{177}Lu baik dari segi waktu paro, energi beta dan sifat kimianya. Akan tetapi ^{161}Tb juga melepaskan elektron konversi internal dan elektron Auger yang dapat memberikan efek terapi yang lebih besar dibanding ^{177}Lu . Radioisotop ^{161}Tb dapat dibuat dalam bentuk bebas pengemban (carrier-free) untuk digunakan dalam penandaan biomolekul sebagai radiofarmaka spesifik target untuk terapi sel kanker. ^{161}Tb diperoleh melalui reaksi inti $^{160}\text{Gd}(n, \gamma)^{161}\text{Tb}$ dengan penembakan neutron termal pada bahan sasaran gadolinium oksida alam sebanyak 100 mg di RSG-G.A. Siwabessy pada fluks neutron termal $\sim 10^{14}$ n.cm $^{-2}$.s $^{-1}$ dan diikuti dengan pemisahan radiokimia ^{161}Tb dari isotop Gd menggunakan metode kromatografi ekstraksi. Karakterisasi fisiko-kimia larutan radioisotop $^{161}\text{TbCl}_3$ telah dilakukan dengan cara penentuan kemurnian radionuklida menggunakan spektrometry- γ dengan detektor HP-Ge yang dilengkapi multichannel analyzer (MCA). Kemurnian radiokimia ditentukan menggunakan metode kromatografi kertas dan elektroforesis kertas. Hasil menunjukkan bahwa radioisotop $^{161}\text{TbCl}_3$ memiliki pH 2, kemurnian radiokimia $99,64 \pm 0,34\%$, kemurnian radionuklida sebesar $99,69 \pm 0,20\%$, aktivitas jenis dan konsentrasi radioaktif pasca iradiasi masing-masing sebesar 2,26 – 5,31 Ci/mg dan 3,84 – 9,03 mCi/mL. Larutan $^{161}\text{TbCl}_3$ stabil selama 3 minggu pada suhu kamar dengan kemurnian radiokimia sebesar $98,41 \pm 0,42\%$. Larutan radioisotop $^{161}\text{TbCl}_3$ hasil iradiasi bahan sasaran gadolinium oksida alam memiliki karakteristik fisiko-kimia yang memenuhi persyaratan untuk digunakan sebagai prekursor dalam pembuatan radiofarmaka.

Kata kunci: bebas pengemban, radiolantanida, Terbium-161 (^{161}Tb), terapi, kanker

ABSTRACT

PHYSICO-CHEMICAL CHARACTERIZATION OF TERBIUM-161-CHLORIDE ($^{161}\text{TbCl}_3$) RADIOISOTOPE FROM IRRADIATED NATURAL GADOLINIUM OXIDE TARGET. Currently cancer patients are increasing every year in Indonesia and become the third leading cause of death after heart disease and high blood pressure. Terbium-161 (^{161}Tb) is a low β^- emitter ($E_{\beta^-} = 0.155$ MeV, $T_{1/2} = 6.9$ d) and very similar to ^{177}Lu in terms of half-life, E_{β^-} energy and chemical properties. However, ^{161}Tb also ejects internal conversion electrons and Auger electrons which can provide a greater therapeutic effect than ^{177}Lu . Radioisotope of ^{161}Tb can be produced as a carrier-free for use in labeling of biomolecules as a targeted radiopharmaceutical for cancer therapy. ^{161}Tb was obtained through $^{160}\text{Gd}(n, \gamma)^{161}\text{Tb}$ nuclear reaction by thermal neutron bombardment on 100 mg of natural gadolinium oxide target in RSG-G.A. Siwabessy at a thermal neutron flux of $\sim 10^{14}$ n.cm $^{-2}$.s $^{-1}$ and followed by radiochemical separation of ^{161}Tb from Gd isotopes using extraction chromatography method. The physico-chemical characterization of $^{161}\text{TbCl}_3$ solution was studied by determination of its radionuclide purity by means of a γ -rays spectrometry with HP-Ge detector coupled to a multichannel analyzer (MCA). Radiochemical purity was determined using paper chromatography and paper electrophoresis methods. The results showed that $^{161}\text{TbCl}_3$ radioisotope has a pH of 2, radiochemical purity of $99.64 \pm 0.34\%$, radionuclide purity of $99.69 \pm 0.20\%$, specific activity and radioactive concentration at the end of irradiation (EOI) of 2.26 – 5.31 Ci/mg and 3.84 – 9.03 mCi/mL, respectively. $^{161}\text{TbCl}_3$ solution stable for 3 weeks at room temperature with a radiochemical purity of $98.41 \pm 0.42\%$. $^{161}\text{TbCl}_3$ solution from irradiated natural gadolinium oxide target has

the physico-chemical characteristic that meets the requirements for use as a precursor in preparation of radiopharmaceuticals.

Keywords: carrier-free, radiolanthanide, Terbium-161 (^{161}Tb), therapy, cancer

PENDAHULUAN

Kanker merupakan salah satu penyebab utama kematian di seluruh dunia ^(1,2). Jumlah penderita penyakit kanker di Indonesia terus meningkat setiap tahun dan menjadi penyebab kematian ke tiga setelah penyakit jantung dan darah tinggi ⁽³⁾. *Endoradiotherapy/targeted radionuclide therapy* sangat menjanjikan untuk terapi kanker. Sel kanker dibunuh dengan menggunakan biomolekul berupa antibodi, fragmen antibodi atau peptida yang ditandai dengan radionuklida yang sesuai dalam bentuk radiofarmaka yang secara selektif mengirimkan dosis terapi ke jaringan target ⁽⁴⁻⁶⁾.

Golongan/unsur radiolantanida sangat menarik dan menguntungkan dalam pengembangan radiofarmaka untuk terapi karena memiliki sifat kimia yang mirip, tetapi memiliki sifat nuklir yang berbeda ⁽⁷⁾. Berbagai radiolantanida telah digunakan secara rutin untuk terapeutik. Lutesium-177 (^{177}Lu) merupakan salah satu radiolantanida dengan energi β^- (E_{β^-}) lemah yang telah tersedia secara komersial untuk aplikasi medis ^(8,9). Meskipun berbagai hasil terapi saat ini dengan menggunakan ^{177}Lu telah menggembirakan, tetapi belum diketahui apakah ^{177}Lu merupakan radionuklida terapi yang optimal, sehingga penelitian berbagai radiolantanida lain untuk terapi sangat dibutuhkan ⁽⁹⁾.

Terbium-161 (^{161}Tb) merupakan salah satu radioisotop dari golongan radiolantanida pemancar β^- lemah ($E_{\beta^-} = 0,155 \text{ MeV}$) dengan waktu paro ($T_{1/2}$) selama 6,9 hari dan memancarkan foton berenergi rendah ($E_{\gamma} = 45 \text{ keV}$) yang berguna untuk pencitraan menggunakan kamera gamma ⁽¹⁰⁾. Selain itu, ^{161}Tb juga memancarkan elektron konversi dan elektron Auger dengan jumlah yang signifikan, sehingga efek terapi diharapkan akan lebih besar dibandingkan dengan radionuklida ^{177}Lu yang telah digunakan saat ini ⁽⁶⁾. Karakteristik peluruhan ^{161}Tb dan ^{177}Lu diperlihatkan pada Tabel 1. Evaluasi dosimetri terhadap efisiensi terapeutik radiolantanida pemancar elektron menunjukkan bahwa ^{161}Tb dapat mentransfer energinya 2 sampai 3 kali lebih tinggi dibanding ^{177}Lu karena ^{161}Tb memancarkan elektron konversi dan elektron Auger yang tinggi ^(6,9). Oleh karena itu, maka ^{161}Tb dapat digunakan sebagai alternatif radioisotop ^{177}Lu untuk terapi tumor/kanker ukuran kecil ^(6,8).

Tabel 1. Karakteristik peluruhan radioisotop ^{161}Tb dan ^{177}Lu ⁽⁶⁾.

Radioisotop	$T_{1/2}$ (hari)	E_{β^-} (MeV)	Elektron, keV (%)	E_{γ} , keV (%)	Jarak tembus(μm)	Linear Energy Transfer (LET)
^{161}Tb	6,9	0,155	0 - 20 (150,3) 20 - 40 (60,6) 40 - 60 (14,5) 60 - 300 (1,6)	45 (18) 48,9 (17) 74,6 (10,2)	800	$^{177}\text{Lu} : ^{161}\text{Tb} = 1 : 3$
^{177}Lu	6,7	0,14	0 - 20 (8,8) 20 - 40 (0) 40 - 60 (5,4) 60 - 300 (9,7)	54 (4,4) 112,9 (6,2) 208,4 (10,4)	300	

Radioisotop ^{161}Tb bebas pengemban (*carrier-free*) dapat dibuat dengan cara tidak langsung melalui reaksi inti (n, γ) di reaktor nuklir dengan menggunakan bahan sasaran isotop gadolinium-160 (^{160}Gd) menghasilkan radioisotop induk ^{161}Gd . Selanjutnya radioisotop ^{161}Gd akan meluruh menjadi radioisotop anak ^{161}Tb dengan menghasilkan isotop stabil disprosium-161 (^{161}Dy) melalui reaksi inti sebagai berikut ^(6,11):



Pada penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh A. Aziz dan W.T. Artha ⁽¹²⁾ telah diperoleh teknik pemisahan radioisotop ^{161}Tb dari hasil iradiasi bahan sasaran gadolinium oksida (Gd_2O_3) alam menggunakan

metode kromatografi ekstraksi, yaitu kombinasi metode kromatografi kolom dan ekstraksi pelarut dengan menggunakan resin Ln (lantanida) yang mengandung ekstrak asam di(2-etilheksil)ortofosfat (HDEHP) yang terkompaksi pada polimer (polistiren) sebagai fase diam serta larutan asam nitrat sebagai fase gerak. Untuk mengetahui sejauh mana karakteristik fisiko-kimia radioisotop yang dihasilkan memenuhi persyaratan, maka harus dilakukan karakterisasi fisiko-kimia dari radioisotop tersebut supaya dapat menjamin dapat diaplikasikan dalam pembuatan radiofarmaka. Akan tetapi, sampai saat ini hasil penelitian tentang teknik karakterisasi dan data karakteristik lengkap radioisotop ^{161}Tb sangat terbatas, sehingga pada penelitian ini karakterisasi radioisotop ^{161}Tb dilakukan mengacu pada teknik karakterisasi radioisotop ^{177}Lu dan radiolantanida lainnya yang telah digunakan di kedokteran nuklir. Dalam makalah ini dikemukakan karakterisasi fisiko-kimia radioisotop $^{161}\text{TbCl}_3$ dari bahan sasaran gadolinium alam hasil iradiasi selama ± 4 hari di *Central Irradiation Position* (CIP) RSG-G.A. Siwabessy pada fluks neutron $\sim 10^{14} \text{ n.cm}^{-2}.\text{s}^{-1}$. Karakterisasi fisiko-kimia yang dipelajari meliputi penentuan kemurnian radionuklida, kemurnian radiokimia, kestabilan selama penyimpanan, radioaktivitas, tingkat keasaman (pH) dan kejernihan.

Tujuan dari penelitian ini adalah memperoleh data karakteristik fisiko-kimia sediaan radioisotop $^{161}\text{TbCl}_3$ hasil iradiasi bahan sasaran gadolinium oksida (Gd_2O_3) alam. Sediaan radioisotop $^{161}\text{TbCl}_3$ diharapkan mempunyai karakteristik fisiko-kimia yang memenuhi standar dan dapat dimanfaatkan untuk penelitian pengembangan senyawa bertanda ^{161}Tb .

METODOLOGI

Bahan dan Peralatan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah gadolinium oksida (Gd_2O_3) alam dengan tingkat kemurnian 99,99% buatan Aldrich, resin Ln (lantanida) berukuran 50 – 100 μm buatan Eichrom, asam klorida, asam nitrat, dinatrium hidrogen fosfat, natrium dihidrogen fosfat dan asam asetat buatan E. Merck, serta akuabides steril dan larutan NaCl 0,9% buatan IPHA Laboratory. Bahan penunjang yang digunakan adalah kertas saring Whatman 1, kertas indikator pH universal (E. Merck) dan kertas kromatografi Whatman 3 MM.

Peralatan yang digunakan pada penelitian ini terdiri dari alat spektrometer γ dengan detektor HP-Ge yang dilengkapi dengan *multichannel analyzer* (Canberra), alat pencacah γ saluran tunggal (SCA) dengan detektor NaI-Tl (Ortec), *dose calibrator* (Capintec), alat pemanas dan pengaduk magnetik (Thermolyne), neraca analitik (Mettler Toledo), pipet mikro (Thermo Scientific), peralatan gelas, seperangkat alat kromatografi kertas dan elektroforesis kertas.

Tata Kerja

Iradiasi bahan sasaran Gd_2O_3

Sebanyak 100 mg ($n = 5$ untuk diiradiasi pada 3 jadwal iradiasi di RSG-G.A. Siwabessy) bahan sasaran gadolinium oksida (Gd_2O_3) dari kelimpahan isotop ^{160}Gd alam dimasukkan ke dalam tabung kuarsa dan ditutup dengan cara pengelasan alat gelas. Setelah lolos uji kebocoran, tabung berisi bahan sasaran tersebut dimasukkan ke dalam *innercapsule* aluminium. Kemudian *inner capsule* ditutup dengan cara pengelasan. Setelah lolos uji kebocoran, *inner capsule* dimasukkan ke dalam *outer capsule aluminium*. Bahan sasaran diiradiasi selama ± 4 hari di *central irradiation position* (CIP) RSG-G.A. Siwabessy, Serpong pada fluks neutron termal $\sim 10^{14} \text{ n.cm}^{-2}.\text{s}^{-1}$. Bahan sasaran Gd_2O_3 hasil iradiasi dilarutkan dalam 10 mL larutan HCl 2 N sambil dipanaskan perlahan-lahan di atas alat pemanas dan pengaduk magnetik sampai larut sempurna. Kemudian dilakukan proses pemisahan ^{161}Tb dari matriks Gd/Tb hasil iradiasi bahan sasaran Gd_2O_3 alam. Pemisahan radiokimia dilakukan menggunakan metode kromatografi ekstraksi menggunakan resin Ln dengan ukuran partikel 50 – 100 μm sebagai fase diam dan sebagai fase gerak digunakan masing-masing sebanyak 50 mL larutan HNO_3 0,2 N dan 3,5 N untuk mengelusi Gd dan Tb. Fraksi Tb dikumpulkan dan dikisatkan sampai hampir kering, kemudian dilarutkan kembali dalam larutan HCl 0,1 N, sehingga diperoleh sediaan radioisotop dalam bentuk kimia $^{161}\text{TbCl}_3$ ⁽¹²⁾.

Karakterisasi Fisiko-kimia Sediaan Radioisotop $^{161}\text{TbCl}_3$

Penentuan aktivitas

Sebanyak 1 mL sediaan radioisotop $^{161}\text{TbCl}_3$ dimasukkan ke dalam vial gelas berukuran 10 mL dan ditutup menggunakan tutup karet dan tutup aluminium. Aktivitas larutan radioisotop $^{161}\text{TbCl}_3$ ditentukan menggunakan alat *dose calibrator*.

Penentuan kemurnian radionuklida

Kemurnian radionuklida sediaan radioisotop $^{161}\text{TbCl}_3$ ditentukan menggunakan alat spektrometer γ dengan detektor HP-Ge yang dilengkapi dengan MCA. Sebanyak 5 μL sediaan radioisotop $^{161}\text{TbCl}_3$ diteteskan pada kertas saring Whatman 1, lalu dikeringkan di udara terbuka dan dibungkus dengan plastik, kemudian dicacah dengan alat MCA dengan detektor HP-Ge selama 15 menit.

Penentuan kemurnian radiokimia

Kemurnian radiokimia sediaan radioisotop $^{161}\text{TbCl}_3$ ditentukan menggunakan dua metode, yaitu metode kromatografi kertas dan elektroforesis kertas. Kemurnian radiokimia sediaan radioisotop $^{161}\text{TbCl}_3$ ditentukan dengan 2 macam sistem kromatografi kertas yaitu sistem yang pertama menggunakan kertas kromatografi Whatman 3 MM (2×10 cm) sebagai fase diam serta larutan asam asetat 50% sebagai fase gerak dan sistem kedua menggunakan fase diam yang sama, tetapi fase gerak larutan NaCl 0,9%. Kemurnian radiokimia dan muatan listrik sediaan radioisotop $^{161}\text{TbCl}_3$ ditentukan dengan metode elektroforesis kertas menggunakan fase diam kertas Whatman 3 MM (2×38 cm) dan sebagai larutan elektrolit digunakan *dapar fosfat* 0,02 M pH 7,5. Proses elektroforesis dilakukan selama 1 jam pada tegangan listrik 350 V. Kemudian kertas hasil kromatografi dan kertas hasil elektroforesis dikeringkan, dipotong-potong sepanjang 1 cm dan setiap potongan dicacah menggunakan alat pencacah γ saluran tunggal dengan detektor NaI-Tl.

Penentuan tingkat keasaman (pH)

Tingkat keasaman (pH) sediaan radioisotop $^{161}\text{TbCl}_3$ ditentukan menggunakan kertas indikator pH. Sediaan radioisotop $^{161}\text{TbCl}_3$ diteteskan pada kertas indikator pH, kemudian tingkat keasaman ditentukan dengan membandingkan perubahan warna yang terjadi pada kertas pH dengan warna yang tertera pada warna standar dari kertas indikator pH.

Penentuan kejernihan

Sebanyak 1 mL sediaan radioisotop $^{161}\text{TbCl}_3$ dimasukkan ke dalam vial gelas berukuran 10 mL. Penentuan kejernihan sediaan radioisotop $^{161}\text{TbCl}_3$ dilakukan secara visual di depan lampu yang terang dengan latar belakang hitam untuk melihat keberadaan partikel di dalam sediaan radioisotop tersebut.

Penentuan kestabilan

Kestabilan sediaan radioisotop $^{161}\text{TbCl}_3$ baik secara fisika maupun kimia melalui penentuan kemurnian radiokimia, pH dan kejernihan sediaan radioisotop tersebut diamati setiap hari selama 3 minggu penyimpanan pada suhu kamar.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Radioisotop merupakan prekursor dalam pembuatan radiofarmaka yang akan diaplikasikan di kedokteran nuklir. Untuk dapat digunakan dalam pembuatan radiofarmaka, maka radioisotop harus memiliki karakteristik fisiko-kimia yang memenuhi persyaratan, antara lain memiliki kemurnian radiokimia $> 95\%$, kemurnian radionuklida $\geq 99\%$, konsentrasi radioaktif dan aktivitas jenis yang memadai sesuai aplikasinya, cukup stabil selama penyimpanan dan berupa larutan jernih ⁽¹³⁾.

Untuk mengetahui kejernihan larutan radioisotop $^{161}\text{TbCl}_3$ yang diperoleh, maka dilakukan pengamatan secara visual dan hasilnya menunjukkan bahwa larutan radioisotop $^{161}\text{TbCl}_3$ terlihat jernih (tidak mengandung partikel) dan tidak berwarna. Larutan radioisotop $^{161}\text{TbCl}_3$ yang diperoleh memiliki tingkat keasaman sekitar pH 2. Tingkat keasaman larutan radioisotop $^{161}\text{TbCl}_3$ mirip dengan larutan radiolantanida $^{177}\text{LuCl}_3$, $^{166}\text{HoCl}_3$ dan $^{153}\text{SmCl}_3$ yang telah digunakan di bidang kedokteran nuklir, yaitu memiliki pH 1 - 2 ⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. Hasil pengamatan kejernihan dan tingkat keasaman (pH) larutan radioisotop $^{161}\text{TbCl}_3$ yang diperoleh dari 5 kali pengulangan diperlihatkan pada Tabel 2.

Tabel 2. Kejernihan dan pH sediaan radioisotop $^{161}\text{TbCl}_3$.

No.	Kejernihan	Tingkat keasaman (pH)
1	jernih, tidak berwarna	2
2	jernih, tidak berwarna	2
3	jernih, tidak berwarna	2
4	jernih, tidak berwarna	2
5	jernih, tidak berwarna	2

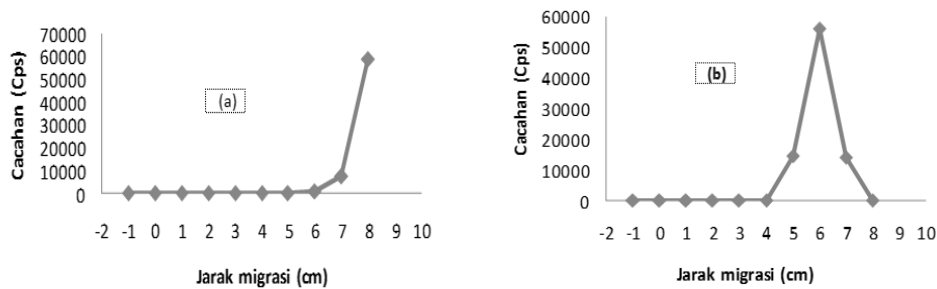
Larutan radioisotop ^{161}Tb yang dihasilkan diharapkan berada dalam bentuk kimia $^{161}\text{TbCl}_3$ ⁽⁶⁾. Kemurnian radiokimia larutan radioisotop $^{161}\text{TbCl}_3$ yang dihasilkan ditentukan menggunakan dua sistem kromatografi kertas, yaitu menggunakan kertas kromatografi Whatman 3 MM (2×10 cm) sebagai fase diam serta larutan asam setat 50% dan larutan NaCl 0,9% sebagai fase gerak. Sistem kromatografi kertas yang digunakan untuk menentukan kemurnian radiokimia larutan radioisotop $^{161}\text{TbCl}_3$ ini sesuai dengan sistem kromatografi kertas yang telah diperoleh pada penelitian sebelumnya dalam penentuan kemurnian radiokimia larutan radioisotop $^{169}\text{ErCl}_3$ ⁽¹⁷⁾. Hal ini disebabkan radioisotop $^{161}\text{TbCl}_3$ dan $^{169}\text{ErCl}_3$ merupakan radiolantanida yang memiliki sifat kimia mirip dengan sifat nuklir yang berbeda. Kedua sistem kromatografi kertas yang digunakan seperti terlihat pada Tabel 3 dapat memisahkan senyawa $^{161}\text{TbCl}_3$ dari senyawa $^{161}\text{Tb}(\text{OH})_3$ sebagai pengotor radiokimianya yang mungkin berada di dalam larutan radioisotop tersebut.

Tabel 3. Sistem kromatografi kertas yang digunakan untuk pemisahan senyawa $^{161}\text{TbCl}_3$ dari pengotor radiokimia.

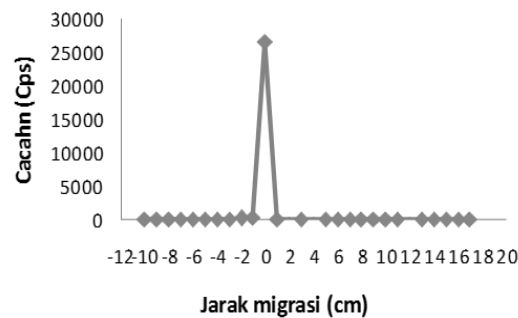
Fase diam	Fase gerak	Rf $^{161}\text{TbCl}_3$	Rf $^{161}\text{Tb}(\text{OH})_3$	Waktu elusi (menit)
Kertas kromatografi Wh 3 MM (2×10 cm)	NaCl 0,9%	1	0	20
Kertas kromatografi Wh 3 MM (2×10 cm)	asam asetat 50%	0,8	0	45

Penentuan kemurnian radiokimia larutan radioisotop $^{161}\text{TbCl}_3$ menggunakan kedua sistem kromatografi kertas tersebut menghasilkan puncak tunggal, yaitu senyawa $^{161}\text{TbCl}_3$ bermigrasi ke arah aliran fase gerak NaCl 0,9% dan asam asetat 50% masing-masing pada $R_f = 1$ dan $R_f = 0,8$, sedangkan pengotor radiokimia dalam bentuk senyawa $^{161}\text{Tb}(\text{OH})_3$ tetap berada pada titik nol ($R_f = 0$). Pada kromatogram tidak terlihat keberadaan pengotor $^{161}\text{Tb}(\text{OH})_3$ dalam sediaan radioisotop $^{161}\text{Tb}(\text{Cl})_3$ yang dibuktikan dengan tidak terdapatnya distribusi radioaktivitas pada $R_f = 0$. Hasil yang diperoleh mirip dengan hasil penentuan kemurnian radiokimia larutan radioisotop $^{169}\text{ErCl}_3$, yaitu senyawa $^{169}\text{ErCl}_3$ bermigrasi ke arah aliran fase gerak NaCl 0,9% dan asam asetat 50% masing-masing pada $R_f = 0,8 - 0,9$ dan $R_f = 0,9$, sedangkan pengotor radiokimia dalam bentuk senyawa $^{169}\text{Er}(\text{OH})_3$ akan tetap berada pada titik nol ($R_f = 0$)⁽¹⁷⁾. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa radioisotop $^{161}\text{TbCl}_3$ dan $^{169}\text{ErCl}_3$ merupakan radiolantanida dengan sifat kimia yang mirip, tetapi hanya berbeda dalam sifat nuklir yang dimiliki oleh kedua radionuklida tersebut, yang mengakibatkan perbedaan dalam aplikasinya untuk terapi. Kromatogram senyawa $^{161}\text{TbCl}_3$ yang diperoleh diperlihatkan pada Gambar 1.

Penentuan kemurnian radiokimia larutan radioisotop $^{161}\text{TbCl}_3$ yang diperoleh dari metode elektroforesis kertas menggunakan kertas kromatografi Whatman 3 MM (2×38 cm) sebagai pelat pendukung dan dapar fosfat 0,02 M pH 7,5 sebagai larutan elektrolit, diperoleh puncak tunggal yaitu senyawa $^{161}\text{TbCl}_3$ berupa senyawa kompleks netral (tidak bermuatan) dan tetap berada pada titik nol ($R_f = 0$). Hasil yang diperoleh mirip dengan hasil penentuan kemurnian radiokimia larutan radioisotop $^{169}\text{ErCl}_3$, yaitu diperoleh puncak tunggal pada titik nol ($R_f = 0$) dan berupa senyawa kompleks netral⁽¹⁷⁾. Elektroforetogram senyawa $^{161}\text{TbCl}_3$ diperlihatkan pada Gambar 2. Hasil penentuan kemurnian radiokimia larutan radioisotop $^{161}\text{TbCl}_3$ berdasarkan metode kromatografi kertas dan elektroforesis kertas ini dari 10 kali percobaan diperoleh sebesar $99,64 \pm 0,34\%$. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa larutan radioisotop $^{161}\text{TbCl}_3$ memiliki kemurnian radiokimia yang tinggi dan memenuhi batasan yang dipersyaratkan untuk digunakan dalam pembuatan radiofarmaka, yaitu $> 95\%$ ⁽¹³⁾. Nilai kemurnian radiokimia larutan radioisotop $^{161}\text{TbCl}_3$ mirip dengan larutan radiolantanida $^{177}\text{LuCl}_3$, $^{166}\text{HoCl}_3$ dan $^{153}\text{SmCl}_3$ yang telah digunakan di kedokteran nuklir, yaitu memiliki kemurnian radiokimia sekitar 99%⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.



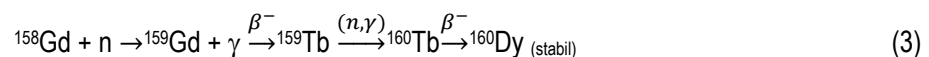
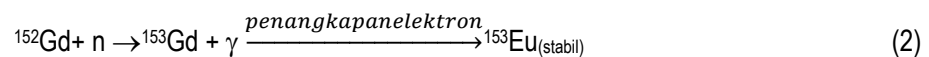
Gambar 1. Kromatogram radioisotop $^{161}\text{TbCl}_3$ menggunakan fase gerak larutan NaCl 0,9% (a) dan CH_3COOH 50% (b).

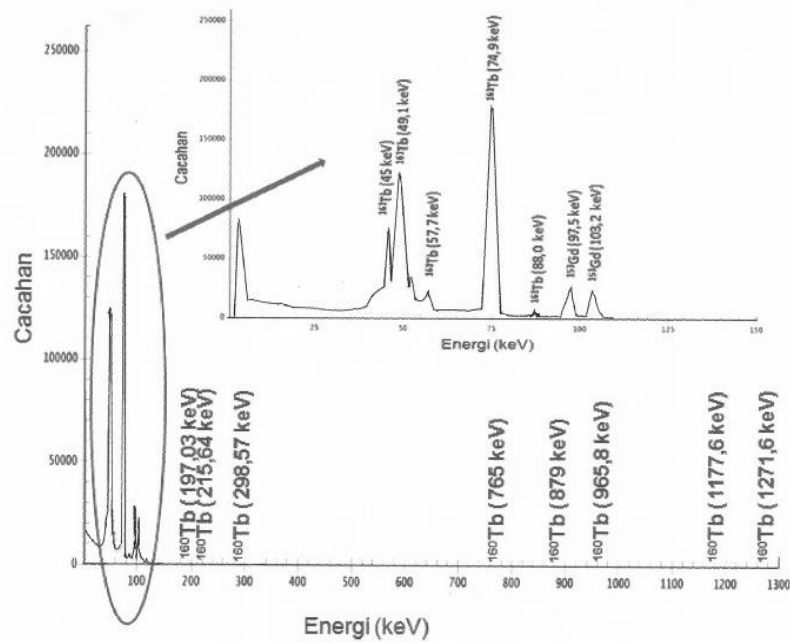


Gambar 2. Elektroforetogram radioisotop $^{161}\text{TbCl}_3$.

Kemurnian radionuklida larutan radioisotop $^{161}\text{TbCl}_3$ diperoleh dari hasil cacahan radioisotop $^{161}\text{TbCl}_3$ dengan alat spektrometer γ menggunakan detektor HP-Ge yang dilengkapi dengan *multichannel analyzer* (MCA). Spektrum sinar γ larutan radioisotop $^{161}\text{TbCl}_3$ yang diperoleh ditampilkan pada Gambar 3.

Pada spektrum sinar γ terlihat bahwa di dalam larutan radioisotop $^{161}\text{TbCl}_3$ mengandung ^{161}Tb sebagai radionuklida yang diharapkan. Hal ini dibuktikan dengan munculnya berbagai puncak energi gamma (E_γ) yang dimiliki oleh radionuklida ^{161}Tb pada spektrum sinar γ yang diperoleh, yaitu pada $E_\gamma = 45; 49,1; 57,7; 74,9$ dan 88 keV. Hal ini menunjukkan bahwa hasil aktivasi bahan sasaran Gd_2O_3 alam dengan tingkat kemurnian 99,99% di reaktor nuklir setelah melalui proses pemisahan menggunakan metode kromatografi ekstraksi diperoleh ^{161}Tb sebagai radionuklida yang diharapkan. Berdasarkan hasil analisis spektrometri sinar γ diperoleh bahwa di dalam larutan radioisotop $^{161}\text{TbCl}_3$ selain mengandung ^{161}Tb sebagai radionuklida utama, juga mengandung radionuklida ^{153}Gd ($T_{1/2} = 241,6$ hari) dan ^{160}Tb ($T_{1/2} = 72,4$ hari) sebagai pengotor radionuklida. Hal ini dibuktikan dengan munculnya berbagai puncak E_γ yang dimiliki kedua radionuklida tersebut pada spektrum sinar γ yang diperoleh, yaitu ^{153}Gd dengan $E_\gamma = 97,5$ dan $103,2$ keV, serta ^{160}Tb dengan $E_\gamma = 197,03; 215,64; 298,57; 765; 879; 965,8; 1177,6$ dan $1271,6$ keV. Kedua pengotor radionuklida tersebut dihasilkan masing-masing dari aktivasi isotop ^{152}Gd dan ^{158}Gd yang terdapat di dalam bahan sasaran Gd_2O_3 alam karena gadolinium alam memiliki berbagai isotop stabil, sehingga melalui reaksi inti (n, γ) akan dihasilkan berbagai jenis radioisotop seperti ditampilkan pada Tabel 4. Reaksi inti pembentukan dan peluruhan kedua radionuklida tersebut sebagai berikut:





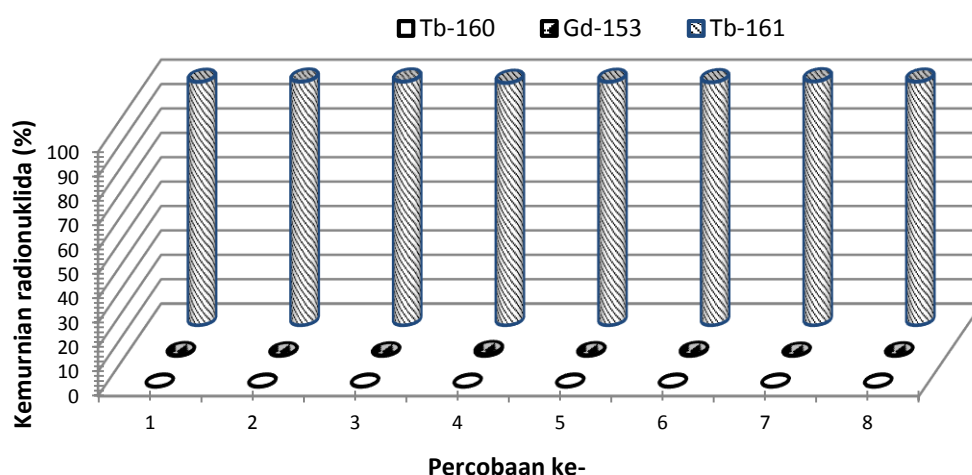
Gambar 3. Spektrum sinar γ larutan radioisotop $^{161}\text{TbCl}_3$.

Pada hasil analisis spektrometri sinar γ tidak terlihat keberadaan radionuklida induk ^{161}Gd hasil iradiasi isotop sasaran ^{160}Gd . Hal ini disebabkan radionuklida ^{161}Gd memiliki waktu paro yang sangat pendek, yaitu selama 3,66 menit, sehingga dengan pendinginan selama 1 hari sebelum proses pemisahan, maka radionuklida induk (^{161}Gd) telah meluruh semuanya menjadi radionuklida anak (^{161}Tb).

Nilai kemurnian radionuklida larutan radioisotop $^{161}\text{TbCl}_3$ yang diperoleh dari 8 kali pengulangan ditampilkan pada Gambar 4. Larutan radioisotop $^{161}\text{TbCl}_3$ yang dihasilkan seperti diperlihatkan pada Gambar 4 memiliki kemurnian radionuklida sebesar $99,69 \pm 0,20\%$ ($n = 8$). Persentase pengotor radionuklida ^{153}Gd dan ^{160}Tb yang terdapat di dalam larutan radioisotop tersebut cukup rendah, yaitu masing-masing sebesar $0,29 \pm 0,21\%$ dan $0,02 \pm 0,01\%$. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa larutan radioisotop $^{161}\text{TbCl}_3$ memiliki kemurnian radionuklida yang tinggi dan memenuhi syarat untuk digunakan dalam pembuatan radiofarmaka, yaitu $\geq 99\%$ ⁽¹³⁾. Radionuklida ^{160}Tb merupakan pengotor radionuklida yang isotopik dengan ^{161}Tb yang tidak dapat dipisahkan dari radionuklida ^{161}Tb secara kimia, sedangkan pengotor radionuklida ^{153}Gd dapat dipisahkan dari radionuklida ^{161}Tb menggunakan metode kromatografi kolom berdasarkan hasil penelitian sebelumnya ⁽¹²⁾. Keberadaan ^{153}Gd di dalam larutan radioisotop $^{161}\text{TbCl}_3$ dengan tingkat pengotor radionuklida sebesar 0,29% tidak memberikan dampak paparan radiasi yang merugikan di dalam larutan radioisotop $^{161}\text{TbCl}_3$ karena ^{153}Gd merupakan pemancar sinar γ dengan energi gamma (E_γ) rendah, yaitu 97,5 keV (30%) dan 103,2 keV (22%). Di samping itu, ^{153}Gd juga merupakan radioisotop medis ⁽¹⁸⁾. Demikian pula keberadaan ^{160}Tb di dalam larutan radioisotop $^{161}\text{TbCl}_3$ dengan tingkat pengotor radionuklida sangat rendah, yaitu sebesar 0,02% juga tidak memberikan dampak paparan radiasi yang merugikan di dalam larutan radioisotop $^{161}\text{TbCl}_3$, karena pengotor radionuklida sebesar $< 1 - 2\%$ masih dapat diterima untuk aplikasi medik ⁽¹⁹⁾. Akan tetapi, keberadaan radionuklida ^{153}Gd dan ^{160}Tb dapat mengakibatkan terjadinya penurunan kemurnian radionuklida larutan radioisotop $^{161}\text{TbCl}_3$ selama penyimpanan karena kedua radionuklida tersebut memiliki waktu paro yang lebih panjang dari pada radionuklida ^{161}Tb ⁽⁶⁾. Nilai kemurnian radionuklida larutan radioisotop $^{161}\text{TbCl}_3$ mirip dengan larutan radiolantanida $^{177}\text{LuCl}_3$ yang telah banyak digunakan dalam penandaan biomolekul untuk terapi kanker, yaitu memiliki kemurnian radionuklida sebesar $\geq 99,9\%$ ⁽¹⁴⁾. Sedangkan radiolantanida lainnya, yaitu $^{166}\text{HoCl}_3$ dan $^{153}\text{SmCl}_3$ dalam bentuk *non carrier-free* yang telah diaplikasikan untuk radiosinovektomi dan paliatif di kedokteran nuklir memiliki kemurnian radionuklida masing-masing sebesar 95 dan 98% ^(15,16).

Tabel 4. Isotop stabil gadolinium alam dan produk aktivasi (n, γ) ⁽⁶⁾.

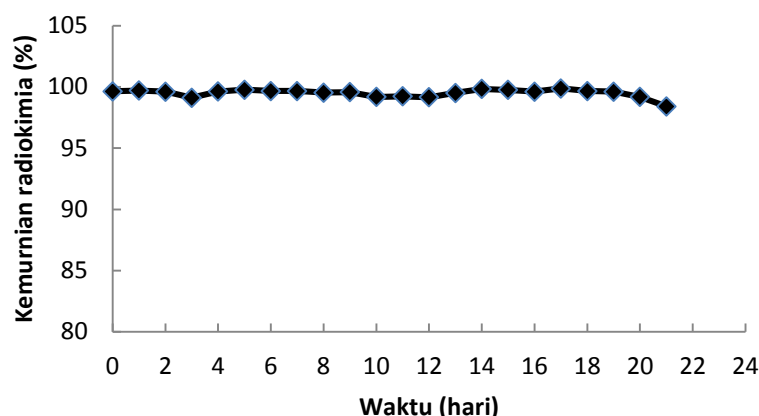
Isotop	Kelimpahan (%)	Tampang lintang neutron termal (barn)	Produk aktivasi	Waktu paro ($T_{1/2}$)
¹⁵² Gd	0,20	10	¹⁵³ Gd	241,6 hari
¹⁵⁴ Gd	2,15	80	stabil	-
¹⁵⁵ Gd	14,73	61000	stabil	-
¹⁵⁶ Gd	20,47	2	stabil	-
¹⁵⁷ Gd	15,68	254000	stabil	-
¹⁵⁸ Gd	24,87	2,3	¹⁵⁹ Gd	18,6 jam
¹⁶⁰ Gd	21,90	1,5	¹⁶¹ Gd	3,66 menit
			¹⁶¹ Tb	6,91 hari



Gambar 4. Kemurnian radionuklida larutan radioisotop ¹⁶¹TbCl₃.

Larutan radioisotop harus stabil selama penyimpanan dan untuk mengetahui kestabilan larutan radioisotop ¹⁶¹TbCl₃ secara fisika maupun kimia, maka dilakukan penentuan kemurnian radiokimia, pH dan kejernihannya selama 3 minggu penyimpanan pada suhu kamar. Kestabilan kemurnian radiokimia larutan radioisotop ¹⁶¹TbCl₃ diperlihatkan pada Gambar 5. Larutan radioisotop ¹⁶¹TbCl₃ yang diperoleh masih stabil selama 3 minggu. Setelah 3 minggu radioaktivitas larutan radioisotop ¹⁶¹TbCl₃ masih memadai untuk di cacah, tetapi secara visual sudah mulai berubah warna menjadi agak keruh kekuningan, sehingga pengamatan kemurnian radiokimia larutan radioisotop tersebut dihentikan karena sudah tidak memenuhi persyaratan kejernihan. Selama 3 minggu larutan radioisotop ¹⁶¹TbCl₃ yang diperoleh dari 5 kali pengulangan masih memiliki pH 2, jernih dengan kemurnian radiokimia masih di atas 95%, yaitu $98,41 \pm 0,42\%$. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa larutan radioisotop ¹⁶¹TbCl₃ memiliki kestabilan yang cukup tinggi, baik secara fisika maupun kimia.

Aktivitas larutan radioisotop ¹⁶¹TbCl₃ diukur menggunakan alat *dose calibrator* diperoleh aktivitas jenis dan konsentrasi radioaktif pasca iradiasi masing-masing sebesar 2,26 – 5,31 Ci/mg dan 3,84 – 9,03 mCi/mL. Aktivitas jenis ¹⁶¹Tb yang diperoleh dari hasil iradiasi bahan sasaran Gd₂O₃ alam masih belum memadai untuk aplikasinya dalam penandaan biomolekul sebagai radiofarmaka untuk terapi kanker. Aktivitas jenis ¹⁶¹Tb yang dibutuhkan diperkirakan mirip dengan aktivitas jenis ¹⁷⁷Lu yang telah diaplikasikan selama ini di kedokteran nuklir dalam penandaan biomolekul, yaitu $> 15 - 20$ Ci/mg ^(20,21). Untuk mendapatkan radioisotop ¹⁶¹Tb dengan aktivitas jenis yang lebih tinggi dapat diupayakan dengan menggunakan bahan sasaran isotop ¹⁶⁰Gd diperkaya ^(6,11).



Gambar 5. Kestabilan kemurnian radiokimia larutan radioisotop $^{161}\text{TbCl}_3$.

KESIMPULAN

Karakteristik fisiko-kimia radioisotop ^{161}Tb hasil iradiasi bahan sasaran gadolinium oksida (Gd_2O_3) alam telah diperoleh dengan karakteristik yang memenuhi standar untuk digunakan dalam pembuatan radiofarmaka. Radioisotop ^{161}Tb berada dalam bentuk kimia $^{161}\text{TbCl}_3$. Larutan radioisotop tersebut memiliki pH 2, jernih dan stabil selama 3 minggu penyimpanan pada suhu kamar. $^{161}\text{TbCl}_3$ memiliki kemurnian radionuklida sebesar $99,69 \pm 0,20\%$, kemurnian radiokimia $99,64 \pm 0,34\%$, aktivitas jenis dan konsentrasi radioaktif pada saat pasca iradiasi masing-masing sebesar 2,26 – 5,31 Ci/mg dan 3,84 – 9,03 mCi/mL.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Bpk. Hotman Lubis, Bpk. Abidin dan Bpk. Hambali dari PTRR-BATAN yang telah membantu dalam persiapan iradiasi bahan sasaran di RSG-G.A. Siwabessy – Serpong sehingga penelitian ini dapat terlaksana dengan baik.

DAFTAR PUSTAKA

1. L. ZHANG, H. CHEN, L. WANG, T. LIU, J. YEH, G. LU, L. YANG, H. MAO, *Nanotech. Sci.Appl.*, 3 (2010) 159 - 170
2. T.Y. LUO, I.C. TANG, Y.L. WU, K.L. HSU, S.W. LIU, H.C. KUNG, P.S. LAI, W.J. LIN, *J. Nucl. Med. Biol.*, 36 (2009) 81 - 88
3. Penderita kanker terancam naik 300%. [Online].; Available from: <http://pikiran rakyat.com/node/253144/>, diakses 1 Oktober 2013
4. D. ERSAHIN, I. DODDAMANE, D. CHENG, *Cancers*, 3 (2011) 3838 - 3855
5. M. SADEGHI, M. ENFERADI, A. SHIRAZI, *J. Canc. Res. Ther.*, 6 (3) (2010) 239 - 248
6. S. LEHENBERGER, C. BARKHAUSEN, S. COHRS, E. FISCHER, J. GRUNBERG, A. HOHN, U. KOSTER, R. SCHIBLI, A. TURLER, K. ZHERNOSEKOV, *J. Nucl. Med. Biol.*, 38 (2011) 917 - 924
7. F. ROESCH, *Radiochim. Acta.*, 95 (2007) 303 - 311
8. F. ROESCH, Presentation at *Seventh International Conference on Nuclear and Radiochemistry*, Hungary, 24 - 29 August 2008
9. H. UUSIJARVI, P. BERNHARD, F. ROSCH, H.R., MAECKE, E.F. ARONSSON, *J. Nucl. Med.*, 47 (2006) 807 - 814
10. C. MULLER, K. ZHERNOSEKOV, U. KOSTER, K. JOHNSTON, H. DORRER, A. HOHN, N.T. WALT, A. TURLER, R. SCHIBLI, *J. Nucl. Med.*, 53 (2012) 1 - 9

11. S.M. LEHENBERGER, *Evaluation and Application of The Low Energy Electron Emitter ^{161}Tb* , Dissertation, (2010) 1 - 140
12. A. AZIZ, W.T. ARTHA, *Radiochemical Separation of ^{161}Tb from Irradiated Natural Gadolinium Oxide Target* (dalam proses publikasi)
13. Y.S. LEE, *Open Nucl. Med. J.*, 2 (2010) 178 - 185
14. Lu-177 Trichloride – GMP produced. [Online].; Available from: http://www.idb-holland.com/products/6/14_lu-177_trichloride_gmp-produced.html., diakses 4 Juli 2012
15. MURR Isotope information sheet. [Online].; Available from: <http://www.missouri.edu/images/ho-166>, diakses 4 Juli 2012
16. MURR Isotope information sheet. [Online].; Available from: <http://www.missouri.edu/images/sm-153>., diakses 4 Juli 2012
17. A. AZIZ dan N. SUHERMAN, "Pembuatan Radioisotop Erbium-169 (^{169}Er) Menggunakan Bahan Sasaran Erbium Alam", *Prosiding Seminar Nasional Sains dan Teknologi Nuklir*, PTNBR - BATAN, Bandung (2009) 318 - 325
18. S.A. ENGER, D.R. FISHER, R.T. FLYNN, *Phys. Med. Biol.*, 58 (4) (2013) 957 – 964
19. F. TARKANYI, A. HERMANNE, S.TAKACS, F. DITROI, J. CSIKAI, A.V. IGNATYUK, *J. Radioanal. Nucl. Chem.*, 298 (2013) 1385 - 1392
20. Z. DVORAKOVA, *Production and Chemical Processing of ^{177}Lu for Nuclear Medicine at The Munich Research Reactor FRM-II*, Dissertation, (2007) 1 - 85
21. J.J. ZAKNUN, L. BODEI, J.M. BRAND, M.E. PAVEL, R.P. BAUM, D. HORSCH, M.S. O'DORISIO, T.M. O'DORISIO, J.R. HOWE, M. CREMONESI, D.J. KWEKKEBOOM, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 40 (2013) 800 - 816