

Evaluasi biologis radiofarmaka ^{99m}Tc -Etambutol untuk deteksi dini infeksi tuberkulosis pada hewan percobaan

Biological evaluation of ^{99m}Tc -ethambutol for early detection of tuberculosis infection in animal model

Rizky Juwita^{*)}, Sugiharti, Yana Sumpena, Maula Eka dan Sriyani Nanny Kartini
Pusat Teknologi Nuklir Bahan dan Radiometri – BATAN – BANDUNG

Abstrak

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit infeksi yang telah membunuh jutaan manusia secara global. Metode konvensional yang ada hanya dapat mendeteksi infeksi TB pada tahap lanjut dan tidak dapat digunakan untuk kasus infeksi TB di bagian tubuh yang sangat dalam. Berdasarkan hal tersebut, PTNBR-BATAN-Bandung melakukan penelitian dan pengembangan ^{99m}Tc -etambutol sebagai radiofarmaka pendeteksi infeksi TB. Hasil penelitian evaluasi biologis ^{99m}Tc -etambutol yang telah dilakukan pada hewan uji tikus dan mencit adalah sebagai berikut ; uji biodistribusi pada mencit memperlihatkan akumulasi tertinggi ^{99m}Tc -etambutol di otot paha yang diinfeksi oleh bakteri TB dicapai pada 4 jam setelah penyuntikan secara *i.v.* Rasio akumulasi ^{99m}Tc -etambutol di organ target (T) dibandingkan dengan organ non target (NT) sebesar 2,90 (T/NT). Uji *blood clearance* memperlihatkan 44,96 % aktivitas ^{99m}Tc -etambutol masih tersisa di dalam darah pada waktu tidak kurang dari 5 menit pasca injeksi. Uji *renal clearance* memperlihatkan sebesar 79,52% ^{99m}Tc -etambutol telah diekresikan melalui urin pada 24 jam pasca injeksi. Pencitraan dengan kamera gamma pada interval waktu 1, 2, 3 dan 4 jam memperlihatkan adanya lokalisasi ^{99m}Tc -etambutol pada tikus yang diinfeksi bakteri TB di bagian otot paha. Dari penelitian ini diperoleh hasil bahwa ^{99m}Tc -etambutol merupakan radiofarmaka yang menjanjikan sebagai radiofarmaka yang sensitif dan spesifik untuk deteksi infeksi TB secara cepat dan akurat.

Kata kunci : radiofarmaka, ^{99m}Tc -etambutol, pencitraan, *Mycobacterium tuberculosis*.

Abstract

Tuberculosis (TB) is the single most infectious disease, killing millions of people globally. Conventional modalities for TB detection many times the disease is diagnosed at delayed stage and can not use for deep seated infection. Therefore, research and development of ^{99m}Tc -ethambutol to detect and locate TB at an early stage in any anatomical site have been conducted in PTNBR-BATAN Bandung. The result of biological evaluation of ^{99m}Tc -ethambutol which studied in rat and mice are as follow, biodistribution study showed accumulation of ^{99m}Tc -ethambutol in thigh with infected TB at 4 hours post injection via vein with ratio 2.90 target/non target. Blood clearance studies exhibited 44.96 % of ^{99m}Tc -ethambutol remain in the blood within 5 minutes of ^{99m}Tc -ethambutol administration. Renal clearance study exhibited of 79.52 % ^{99m}Tc -ethambutol excreted from the urine after 24 hours. The images were acquired with a Gamma-camera at different time intervals 1.2 3 and 4 hours showed localization of the ^{99m}Tc -ethambutol in infected TB animal model. This study showed that ^{99m}Tc -ethambutol is a promises radiopharmaceutical to detect TB infection rapidly and has accuracy with high sensitivity and specificity.

Key words : radiopharmaceutical, ^{99m}Tc -ethambutol, imaging, *Mycobacterium tuberculosis*.

Pendahuluan

Tuberculosis (TB) adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* dan menyebabkan kematian bagi para penderitanya (Das *et al.*, 2002; Verma *et al.*, 2005; Singh *et al.*, 2003). Pada saat ini metode konvensional yang digunakan untuk mendeteksi infeksi TB adalah dengan cara *Rontgen*, tes *Mantoux* dan analisis mikrobiologi, akan tetapi teknik-teknik ini memiliki keterbatasan pada faktor sulitnya pengambilan cuplikan (sample) bagi kasus penderita TB dengan lesi di bagian tubuh yang sangat dalam seperti infeksi TB di tulang, sistem gastrointestinal dan sistem syaraf (Verma *et al.*, 2005; Singh *et al.*, 2003).

Salah satu metode yang dapat digunakan adalah dengan menggunakan teknik kedokteran nuklir. Teknik kedokteran nuklir merupakan suatu teknik runut yang menggunakan radiofarmaka dengan metode pencitraan (Das *et al.*, 2002). Hasil pengamatan dengan menggunakan teknik kedokteran nuklir akan memberikan informasi dari perubahan patofisiologi dan patobiokimia yang mendasari munculnya infeksi sebelum munculnya perubahan pada inti dalam kepadatan jaringan tubuh, komposisi dan nekrosis, atau formasi abses (Imam dan Lin, 2006). Beberapa radiofarmaka yang telah digunakan untuk mendeteksi dan melokalisasi berbagai macam infeksi termasuk infeksi TB paru adalah galium-67, ^{99m}Tc-tetrofosmin dan ^{99m}Tc-MIBI. Namun, semua radiofarmaka di atas memiliki keterbatasan dan tidak dapat membedakan lesi tuberkulosis dari lesi non-tuberkulosis (Verma *et al.*, 2005, Degermenci *et al.*, 1998, Onsel *et al.*, 1996). Oleh karena itu, untuk diagnosis pasien yang diduga menderita penyakit infeksi TB dibutuhkan radiofarmaka yang sensitif dan juga spesifik terhadap bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (Singh *et al.*, 2003).

Penelitian dan pengembangan formulasi ^{99m}Tc-etambutol di PTNBR telah dimulai sejak tahun 2004. Pemilihan etambutol sebagai ligan karena etambutol merupakan salah satu obat anti TB yang berkhasiat spesifik membunuh *Mycobacteria tuberculosis* dengan cara berinteraksi spesifik dengan asam mikolat dari dinding sel bakteri TB. Etambutol merupakan suatu turunan etilendiamin yaitu N,N'-diisopropil

etilendiamin yang memiliki banyak gugus donor elektron, sehingga memungkinkan untuk berikatan dengan radioisotop Tc-99m (Kartini dkk., 2005). ^{99m}Tc-etambutol sebagai sediaan radiofarmaka baru, harus mengalami serangkaian pengujian dan pengkajian intensif untuk menentukan efektivitas dan keamanannya sebelum radiofarmaka tersebut menjadi sediaan radiofarmaka yang siap pakai. Evaluasi biologis pada hewan uji tersebut meliputi pemeriksaan uji biodistribusi, uji *blood clearance*, uji *renal clearance* dan pencitraan menggunakan kamera gamma.

Metodologi

Bahan dan peralatan

Bahan utama yang digunakan dalam penelitian ini adalah kit kering radiofarmaka etambutol yang terdiri dari dua buah vial buatan PTNBR Bandung. Bahan lainnya adalah aseton, asetonitril (Merck), larutan salin, aqua bidest pro injeksi (IPHA), media Lowenstein Jensen (Difco) dan media Nutrien Agar (Oxoid). Kertas ITLC-SG dan Whatman-1 untuk kromatografi. Ketamin HCl (Ketalar/Pfizer) dan xylazine (Seton 2 %/Calier) untuk anestesi.

Peralatan yang digunakan adalah pencacah saluran tunggal (Bioscan) digunakan sebagai pencacah radioaktivitas, *dose calibrator*, kamera gamma (Infinia SPECT-CT) di Kedokteran Nuklir RSHS. Peralatan lain yang digunakan adalah gelas piala, *syringe*, *vial* dan *metabolic cage*.

Hewan yang digunakan dalam penelitian ini adalah mencit (*Mus musculus*) dan tikus putih (*Rattus norvegicus*).

Penyiapan radiofarmaka ^{99m}Tc-etambutol

Semua tahap pengerjaan dilakukan secara aseptis. Akuabides steril diambil sebanyak 1 mL lalu dimasukkan ke dalam vial pertama (A) yang berisi 0.7 mg SnCl₂•H₂O dan 35 mg Na-pirofosfat, dikocok perlahan-lahan sampai larut baik dan homogen. Larutan tersebut diambil sebanyak 0,5 mL, dimasukkan ke dalam vial kedua (B) yang berisi 3.5 mg Etambutol dan 5 mg manitol, dikocok sampai tercampur sempurna kemudian diletakkan dalam wadah Pb yang sesuai. Larutan radioisotop Na^{99m}TcO₄ diambil sebanyak 1 mL, kemudian dimasukkan ke dalam vial yang telah ada di wadah Pb, kocok sempurna dan biarkan pada temperatur kamar selama 5-10 menit sambil sekali-kali dikocok, sehingga dihasilkan produk sediaan radiofarmaka ^{99m}Tc-etambutol.

Kemurnian radiokimia ^{99m}Tc -etambutol

Kemurnian radiokimia sediaan radiofarmaka ^{99m}Tc -etambutol ditentukan dengan metode kromatografi menggunakan kertas Whatman 31ET/asetonitril 50 % untuk memisahkan pengotor radiokimia ^{99m}Tc -tereduksi, sedangkan ITLC-SG/aseton untuk memisahkan pengotor ^{99m}Tc -perteknetat bebas.

Penyiapan hewan uji

Bakteri *Mycobacterium tuberculosis* dikembangbiakkan pada media Lowenstein Jensen yang diinkubasi selama 21 hari. Kemudian suspensi bakteri *Mycobacterium tuberculosis* yang mengandung sejumlah 0.9×10^8 dan 0.9×10^9 sel diinjeksikan secara subkutan masing-masing ke otot paha kiri mencit (*Mus musculus*) sel ke otot paha kiri tikus (*Rattus norvegicus*). Mencit dan tikus kemudian dibiarkan kurang lebih 21 hari untuk mendapatkan lesi infeksi TB dibagian otot paha kiri.

Uji biodistribusi sediaan radiofarmaka ^{99m}Tc -Etambutol

Sebanyak 0,1 mL radiofarmaka ^{99m}Tc -etambutol dengan aktivitas 100 μCi disuntikkan ke tubuh mencit melalui vena ekor setelah berat masing-masing mencit diketahui. Kemudian mencit dibedah pada interval waktu 1, 4 dan 24 jam dan organ-organ berupa otot paha kiri yang diinfeksi bakteri TB, otot paha kanan (otot normal), tulang, darah, usus halus, lambung, hati, limpa, ginjal, jantung dan paru-paru diambil. Setiap organ dicacah dengan alat pencacah saluran tunggal dan dihitung persentase cacahan pada tiap gram organ (% ID/g). Rumus perhitungan penimbunan per gram organ (%ID/g) adalah sebagai berikut :

$$\% \text{ID} / \text{g} = \frac{\text{cacahan per gram organ}}{\text{cacahan dosis yang diberikan}} \times 100\%$$

Uji kinetik darah

Penentuan uji kinetik darah radiofarmaka ^{99m}Tc -etambutol dilakukan dengan menyuntikkan 0,2 mL sediaan dengan aktivitas 900 μCi ke tubuh tikus melalui vena ekor, kemudian darahnya diambil pada 0, 30 menit dan 1, 2, 3, 4, 5, 24 jam setelah penyuntikan. Darah tersebut masing-masing ditimbang lalu dicacah dan hasilnya dinyatakan sebagai persentase radioaktivitas dari seluruh darah ditubuh (dengan mengambil 7 % dari berat badan tikus sebagai berat darah keseluruhan tubuh). Kemudian persentase radioaktivitas dalam darah terhadap waktu digambarkan dalam bentuk grafik.

Uji renal clearance

Besarnya perubahan radioaktivitas senyawa kompleks dalam urin per satuan waktu merupakan laju *renal clearance*. Penentuan uji pencucian dari ginjal radiofarmaka ^{99m}Tc -etambutol dilakukan dengan menyuntikkan 0,2 mL sediaan dengan aktivitas 750 μCi ke tubuh tikus melalui vena ekor, kemudian tikus tersebut dimasukkan kedalam *metabolic cage*. Setelah selang waktu tertentu, urin ditampung dengan tabung reaksi yang sudah ditimbang dan aktivitas setiap tabung dicacah, kemudian dihitung persentase aktivitasnya.

Pencitraan menggunakan kamera gamma

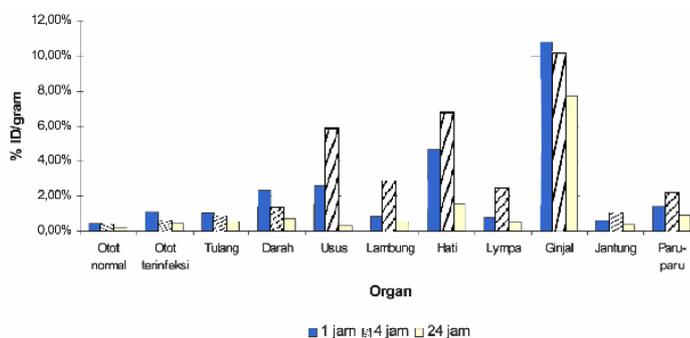
Sebanyak 0,5 mL sediaan ^{99m}Tc -etambutol dengan aktivitas 2 mCi disuntikkan ke tubuh tikus putih melalui vena ekor. Selang waktu tertentu dilakukan pencitraan dengan kamera gamma setelah terlebih dahulu tikus tersebut dibius menggunakan campuran ketamine HCl (dosis 0.16 mL / 200 g berat badan) dan xylazine 2 % (dosis 0,06 mL /200 g berat badan).

Hasil dan Pembahasan

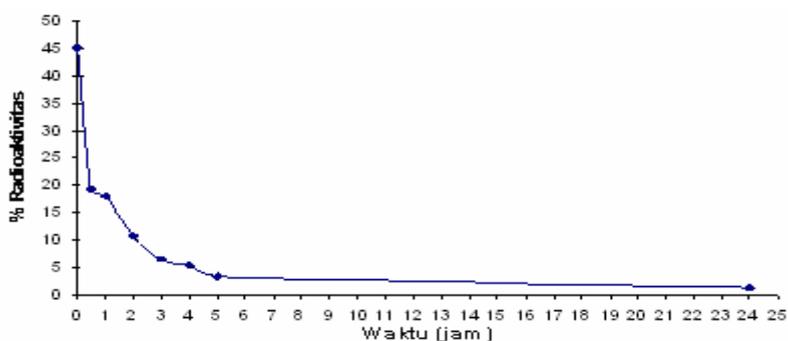
Berdasarkan formula radiofarmaka yang telah dilaporkan sebelumnya (Kartini dkk, 2005), kemurnian radiokimia kompleks ^{99m}Tc -etambutol hasil penandaan pada pH 6,5-7 adalah sebesar 88-94 % dan dapat digunakan untuk melakukan pengujian evaluasi biologis berikutnya.

Hewan uji yang telah diinfeksi secara subkutan dengan bakteri TB di daerah otot paha diobservasi selama \pm 21 hari (sesuai waktu inku-basi bakteri TB), kemudian akan terlihat adanya inflamasi berupa benjolan padat dan *fungioides* di daerah injeksi. Berat hewan percobaan diamati dan diperoleh penurunan berat badan \pm 4 g.

Hasil uji biodistribusi dari radiofarmaka ^{99m}Tc -etambutol memperlihatkan akumulasi radiofarmaka ^{99m}Tc -etambutol di organ target yaitu otot paha kiri yang diinfeksi bakteri TB sebesar 1,13 %, 0,62 % dan 0,46 % (% ID/g) pada 1,4 dan 24 jam pasca injeksi. Sedangkan akumulasi pada otot normal yaitu paha kanan yang tidak diinfeksi bakteri TB adalah sebesar 0,48 %, 0,21 % dan 0,19 % (% ID/g) pada 1, 4 dan 24 jam pasca injeksi. Data ini memperlihatkan adanya akumulasi yang lebih besar di



Gambar 1. Biodistribusi radiofarmaka ^{99m}Tc-Etambutol pada mencit (*Mus musculus*).



Gambar 2. Hasil pencucian darah (*blood clearance*) dari ^{99m}Tc-Etambutol pada tikus putih.

otot yang diinfeksi TB dibandingkan dengan otot normal (Gambar 1).

Untuk mengetahui waktu pencitraan yang optimum maka dihitung rasio akumulasi radiofarmaka ^{99m}Tc-etambutol pada organ target. Rasio ini dihitung berdasarkan rasio cacahan radioaktivitas dari organ target yaitu otot yang diinfeksi oleh bakteri TB dibandingkan dengan otot normal.

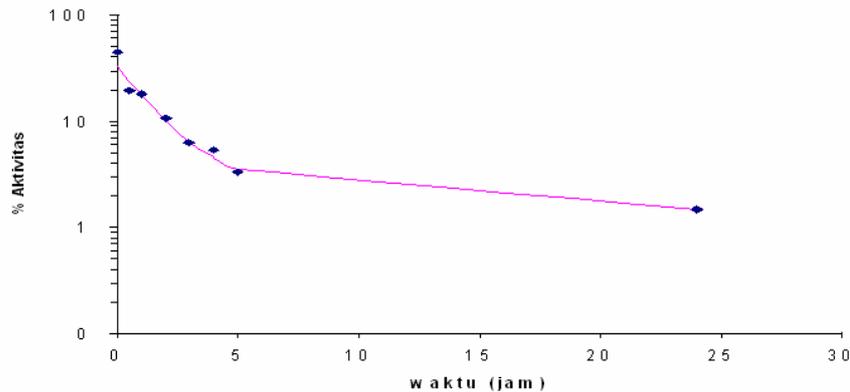
Hasil memperlihatkan bahwa aktivitas yang tertinggi pada organ target dicapai pada jam ke 4 setelah penyuntikan dengan persentase penimbunan target/non target sebesar 2,90 kali (Tabel I).

Dari hasil uji biodistribusi ini dapat disimpulkan juga bahwa, akumulasi tertinggi terdapat pada organ ginjal berturut-turut 10,75%, 10,23 % dan 7,73 % (% ID/g) pada 1, 4 dan 24 jam pasca injeksi menunjukkan bahwa

rute utama ekskresi radiofarmaka ^{99m}Tc-etambutol adalah melalui ginjal. Adanya radioaktivitas di organ usus mengindikasikan bahwa radiofarmaka ^{99m}Tc-etambutol diekskresikan juga melalui empedu dan usus yang dikeluarkan dalam bentuk feses. Akumulasi yang tinggi terlihat pula di organ hati sebesar 4,64 % pada satu jam pasca injeksi yang kemudian naik menjadi 6,79 % pada empat jam pasca injeksi dan turun menjadi 1,53 % pada 24 jam pasca injeksi.

Tabel I. Rasio radioaktivitas antara organ target/non target

Waktu	T/NT n = 3
1 jam	2,52 ± 1,27
4 jam	2,90 ± 0,62
24 jam	2,15 ± 0,30



Gambar 3. Kurva bi-eksponensial (model kompartemen ganda) dari ^{99m}Tc -Etambutol pada tikus putih.

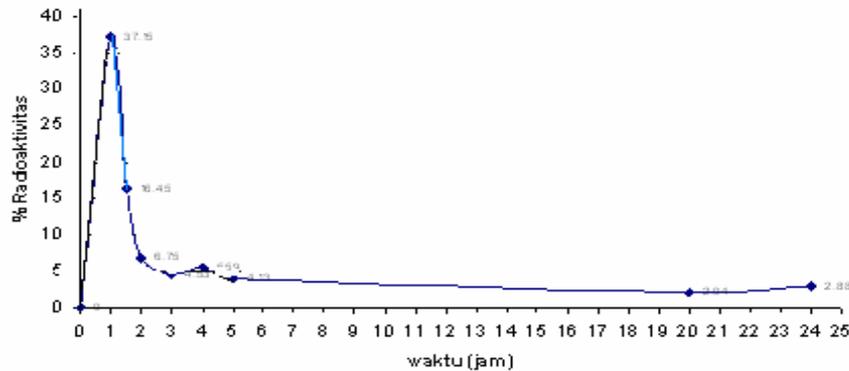
Studi kinetik radiofarmaka ^{99m}Tc -etambutol pada tikus memperlihatkan model kompartemen ganda (fase distribusi diikuti dengan fase eliminasi). Radioaktivitas ^{99m}Tc -etambutol dalam darah tersisa sebesar 44,96 % dalam waktu kurang dari 5 menit setelah penyuntikkan dan persentase aktivitas menurun lebih dari setengahnya mulai pada menit ke 30 (19,33 %). Pada 2 jam setelah penyuntikan radioaktivitas hanya tersisa sebesar 10,76 % kemudian radioaktivitas menurun pada tiap jam berikutnya masing-masing sebesar 6,30 %, 5,37 % dan 3,34 %. Pada 24 jam pasca injeksi radioaktivitas yang tersisa hanya sebesar 1,47 % (Gambar 2). Penurunan radioaktivitas dalam darah ini disebabkan karena sebagian kompleks ^{99m}Tc -etambutol sudah terekresikan dan sebagian lainnya terdistribusi ke organ seperti hati, paru, ginjal, lambung dan jaringan lain termasuk juga ke organ target. Untuk mengetahui parameter-parameter farmakokinetik radiofarmaka ^{99m}Tc -etambutol dibuat kurva log % radioaktivitas per gram darah terhadap waktu. Kemudian diperoleh persamaan model kompartemen ganda sebagai berikut $C_p = 29,22178e^{-0,69843(t)} + 3,195633e^{-0,032574(t)}$. Volume distribusi (Vd) radiofarmaka ^{99m}Tc -etambutol dihitung sebesar 3.08 liter, $t_{1/2}$ adalah 1.14 jam (Gambar 3). Perhitungan menggunakan data analisis *solver* dalam perangkat lunak *excel*.

Hasil uji *renal clearance* radiofarmaka ^{99m}Tc -etambutol yang diekresikan lewat ginjal melalui urin pada selang waktu penampungan 1 jam diperoleh sebesar 37,15 %, kemudian

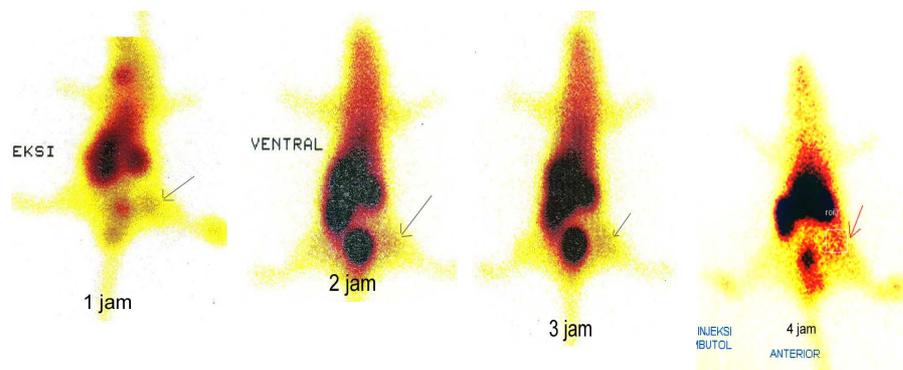
turun menjadi 16,45 % pada setengah jam berikutnya. Radioaktivitas yang diekresikan pada 2, 3, 4, 5, 20 dan 24 jam berturut-turut adalah 6,75 %, 4,53 %, 5,59 %, 4,13 %, 2,04 % dan 2,88 % (Gambar 4), hal ini menunjukkan bahwa sampai pada 24 jam setelah penyuntikan sekitar 79,52 % dari total radioaktivitas telah diekresikan lewat urin.

Hasil pencitraan radiofarmaka ^{99m}Tc -etambutol dengan kamera gamma memperlihatkan akumulasi di daerah otot paha yang diinfeksi bakteri TB sudah dapat dilihat pada saat 1 jam pasca injeksi, organ target ditunjukkan dengan tanda panah pada Gambar 4, akan tetapi pencitraan yang terlihat pada 1 jam pasca injeksi belum terlalu jelas dikarenakan radiofarmaka ^{99m}Tc -etambutol masih terlihat terdistribusi ke organ yang lainnya. Hasil pencitraan di 2 jam dan 3 jam pasca injeksi memperlihatkan pencitraan yang lebih jelas dan lesi infeksi TB yang terlihat lebih besar dibandingkan dengan pencitraan pada 1 jam pasca injeksi. Pencitraan yang paling baik diperoleh pada 4 jam setelah penyuntikan, dapat dilihat intensitas yang tinggi di daerah paha yang diinfeksi TB dan berkurangnya akumulasi di organ lain, hal ini dikarenakan sebagian radiofarmaka ^{99m}Tc -etambutol telah diekresikan dan radiofarmaka ^{99m}Tc -etambutol yang tersisa terakumulasi di organ target.

Sehingga waktu optimum untuk pencitraan infeksi TB menggunakan radiofarmaka ^{99m}Tc -etambutol adalah 4 jam pasca injeksi (Gambar 5).



Gambar 4. Hasil uji pencucian dari ginjal dari ^{99m}Tc -Etambutol pada tikus putih.



Gambar 5. Hasil scintigrafi pada tikus yang telah diinfeksi dengan *Mycobacterium tuberculosis* secara subkutan pada bagian paha setelah, 1 jam, 2 jam, 3 jam dan 4 jam pasca injeksi radiofarmaka ^{99m}Tc -Etambutol, tanda panah menunjukkan otot paha yang diinfeksi oleh bakteri TB.

Kesimpulan

Radiofarmaka baru ^{99m}Tc -etambutol terbukti stabil dan memiliki kemurnian radiokimia yang tinggi. Hasil uji biodistribusi menunjukkan radiofarmaka ^{99m}Tc -etambutol terakumulasi di otot paha yang diinfeksi bakteri TB, dan akumulasi tertinggi diperoleh pada 4 jam setelah penyuntikan dengan rasio target/nontarget sebesar 2.90 kali. Hasil pencitraan radiofarmaka ^{99m}Tc -etambutol dengan kamera gamma terlihat jelas pada 4 jam setelah penyuntikan. Radiofarmaka

^{99m}Tc - etambutol mencapai kadar maksimum dalam darah kurang dari 5 menit setelah penyuntikan (44.96 %). Ekskresi utama radiofarmaka ^{99m}Tc -etambutol adalah melalui ginjal dan mencapai 79.52 % pada waktu 24 jam setelah penyuntikan. Dari hasil evaluasi biologis tersebut diharapkan radiofarmaka ^{99m}Tc -etambutol dapat merupakan radiofarmaka alternatif untuk deteksi secara dini infeksi TB dan dapat membedakan lesi tuberkulosis dari lesi non-tuberkulosis.

Ucapan Terima Kasih

Terima kasih yang tulus kami ucapkan kepada Sdr. Iswahyudi, Sdr, Ahmad Sidik, Sdr Kustiwa, Sdri. Yeti Suryati dari Bidang Senyawa Bertanda dan Radiometri-PTNBR-

BATAN Bandung dan Sdri. Rini dari Instalasi Kedokteran Nuklir RSHS-Bandung yang telah membantu kami dengan sepenuh hati untuk menyelesaikan penelitian ini.

Daftar Pustaka

- Das, S.S., Anne V., Wareham, D.W., and Britton, K. E., 2002, Infection Imaging with Radiopharmaceutical in 21st Century, *Braz. Arch. Biol. Tech.* September, 45, 25-37.
- Das, S. S., and Britton, K.E., 2003, Bacterial Infection Imaging, *World J. Nucl. Med.*, July, 2, 3, 173-179.
- Degerminci, B., Kilinc, O., Cirak, K.A., Capa, G., Akpinar, O., and Halilcolar, H., dkk, 1998, Technetium-99m-Tetrofosmin Scintigraphy in Pulmonary Tuberculosis, *J. Nucl. Med.*, December, 39, 12, 2116-2120.
- Gnanasegaran, G., Croasdale J., and Buscombe, JR., 2004, Nuclear Medicine in Imaging Infection and Inflammation: Part-I. Radiopharmaceutical, *World J. Nucl. Med.*, April, 3, 2, 155-165.
- Gnanasegaran, G., Croasdale J., and Buscombe, JR., 2005, Nuclear Medicine in Imaging Infection and Inflammation: Part-3. Clinical Application, *World J. Nucl. Med.*, April, 4, 2, 127-137.
- Iman S.K., dan Lin, P., 2006, Radiotracers for imaging of infection and inflammation - A Review, *World J. Nucl. Med.*, January, 5, 1, 40-55.
- Kartini, N.O., Kustiwa, dan Isabela E., 2005, *Pengembangan senyawa bertanda ^{99m}Tc-etambutol untuk deteksi tuberkulosis ; 1. Penandaan etambutol dengan radionuklida teknesium-99m*, Makalah disajikan dalam Seminar Nasional Sains dan Teknik Nuklir, Puslitbang Teknik Nuklir Batan, Bandung, April 19-20.
- Onsel, C., Sonmezoglu, K., Camsari, G., Atay, S., Cetin, S., and Erdil, Y.T., dkk, 1996, Technetium-99m-MIBI Scintigraphy in Pulmonary Tuberculosis, *J. Nucl. Med.*, February, 37, 2, 233-238.
- Singh, AK., Verma J., Bhatnagar., Sen S., and Bose M., 2003, Tc-99m Isoniazid: A Spesific Agent for Deteksi of Tuberculosis, *World J. Nucl. Med.*, October, 2, 4, 292-395.
- Verma, J., Singh, A. K., Bhatnagar, Sen S., and Bose M., 2005, Radiolabeling of ethambutol with technetium-99m and its evaluation for detection of Tuberculosis, *World J. Nucl. Med.*, January, 4, 1, 35-46.

* Korespondensi : Rizky Juwita Sugiharti
Pusat Teknologi Nuklir Bahan dan Radiometri BATAN
BANDUNG
E-mail : wita@batan-bdg.go.id