

**BIODISTRIBUSI RADIOFARMAKA  $^{99m}\text{Tc}$ -KETOKONAZOL PADA INFEKSI YANG  
DISEBABKAN OLEH *CANDIDA ALBICANS*, *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* DAN  
*ESCHERICHIA COLI***

**Rizky Juwita Sugiharti, Iim Halimah, Isa Mahendra dan Maula Eka Sriyani**

Pusat Sains dan Teknologi Nuklir Terapan, Jl. Tamansari 71, Bandung, 40132  
E-mail: wita@batan.go.id

Diterima: 15-03-2016  
Diterima dalam bentuk revisi: 20-06-2016  
Disetujui: 14-07-2016

**ABSTRAK**

**BIODISTRIBUSI RADIOFARMAKA  $^{99m}\text{Tc}$ -KETOKONAZOL PADA INFEKSI YANG  
DISEBABKAN OLEH *CANDIDA ALBICANS*, *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* DAN  
*ESCHERICHIA COLI*.** Penyakit infeksi masih menjadi masalah kesehatan utama dan penyebab kematian di seluruh dunia terutama di negara berkembang. Diagnosis infeksi dengan metode pencitraan di kedokteran nuklir memerlukan sensitivitas yang baik.  $^{99m}\text{Tc}$ -ketokonazol adalah radiofarmaka antibiotik yang disintesis dengan menandai ketokonazol dengan radionuklida teknesium-99m. Radiofarmaka ini diharapkan dapat digunakan untuk mendeteksi infeksi di kedokteran nuklir, sehingga  $^{99m}\text{Tc}$ -ketokonazol harus selektif dapat terakumulasi di daerah infeksi. Oleh karena itu, pada penelitian ini dilakukan uji biodistribusi  $^{99m}\text{Tc}$ -ketokonazol pada mencit untuk mendeteksi infeksi yang disebabkan oleh beberapa mikroorganisme. Hasil uji biodistribusi  $^{99m}\text{Tc}$ -ketokonazol menunjukkan akumulasi  $^{99m}\text{Tc}$ -ketokonazol di paha yang diinfeksi pada 1 jam setelah injeksi dengan rasio target/non target (T/NT) sebesar 3,40 untuk *Candida albicans*; 1,93 untuk *Staphylococcus aureus* dan 2,81 untuk *Escherichia coli*. Studi ini menunjukkan bahwa  $^{99m}\text{Tc}$ -ketokonazol adalah radiofarmaka yang menjanjikan untuk deteksi infeksi dengan cepat dan memiliki sensitivitas yang baik.

**Kata kunci:**  $^{99m}\text{Tc}$ -ketokonazol, infeksi, biodistribusi.

**ABSTRACT**

**BIODISTRIBUTION OF  $^{99m}\text{Tc}$ -KETOCONAZOLE IN INFECTION INITIATED BY  
*CANDIDA ALBICANS*, *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* AND *ESCHERICHIA COLI*.** Infectious diseases remain a major health problem and cause of death worldwide, particularly in developing countries. Nuclear medicine imaging, with better sensitivity, offers an attractive option for diagnosis of infections.  $^{99m}\text{Tc}$ -ketoconazole was radiolabeled antibiotic which synthesized by labeling ketoconazole with radionuclide technetium-99m. This radiopharmaceutical is expected to be applied for detection of infection in nuclear medicine therefore  $^{99m}\text{Tc}$ -ketoconazole must be selectively concentrated in infection sites. Hence, evaluations of  $^{99m}\text{Tc}$ -ketoconazole to detect and locate infection caused by some microorganisms in mice have been conducted. The biodistribution study showed accumulation of  $^{99m}\text{Tc}$ -ketoconazole in infected thigh at 1 hour p.i with target/non target ratio (T/NT) 3.04 for *Candida albicans*, 1.93 for *Staphylococcus aureus* and 2.81 for *Escherichia coli*. This study showed that  $^{99m}\text{Tc}$ -ketoconazole is a promising radiopharmaceutical to detect infection rapidly with high sensitivity.

**Key words:**  $^{99m}\text{Tc}$ -ketoconazole, infection, biodistribution.

## 1. PENDAHULUAN

Infeksi merupakan keadaan masuknya mikroorganisme seperti bakteri, virus, dan jamur ke dalam tubuh dan menyebabkan penyakit. Radiofarmaka untuk deteksi infeksi digunakan di kedokteran nuklir untuk dapat mengetahui informasi perubahan patofisiologi dan patobiokimia suatu bagian tubuh akibat infeksi sebelum gejala-gejala morfologi muncul, seperti berubahnya kerapatan jaringan, nekrosis dan pembentukan abses sehingga infeksi lebih cepat diketahui (1-3). Pengembangan antibiotik menjadi suatu radiofarmaka antibiotik untuk penyidik infeksi memiliki peran penting dalam kedokteran nuklir modern saat ini khususnya untuk tujuan diagnosis, memantau perkembangan suatu penyakit, dan menentukan tindakan pengobatan yang tepat. Pusat Sains dan Teknologi Nuklir Terapan – Badan Tenaga Nuklir Nasional (PSTNT–BATAN) telah berkontribusi dalam pengembangan radiofarmaka antibiotik untuk penyidik infeksi dengan mengembangkan kit diagnostik berbasis antibiotik seperti  $^{99m}\text{Tc}$ -siprofloksasin,  $^{99m}\text{Tc}$ -etambutol dan  $^{99m}\text{Tc}$ -kanamisin. Radiofarmaka-radiofarmaka tersebut bersifat sensitif dan spesifik untuk mendeteksi infeksi yang disebabkan oleh bakteri (4-7). Mengingat adanya berbagai macam infeksi yang disebabkan oleh nonbakteri seperti jamur, maka diperlukan penelitian dan pengembangan radiofarmaka yang lebih selektif untuk deteksi infeksi yang disebabkan jamur. Oleh karena itu, radiofarmaka antibiotik ketokonazol bertanda teknesium-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ -ketokonazol) dikembangkan di PSTNT–

BATAN. Radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc}$ -ketokonazol telah berhasil dibuat dan memberikan kemurnian radiokimia yang baik (> 95 %). Pada penentuan *up take* radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc}$ -ketokonazol oleh *Candida albicans* memperlihatkan adanya radioaktivitas di suspensi *Candida albicans* yang menunjukkan  $^{99m}\text{Tc}$ -ketokonazol dapat terikat oleh jamur (8-10). Sebagai radiofarmaka penyidik infeksi maka  $^{99m}\text{Tc}$ -ketokonazol harus memenuhi kriteria-kriteria radiofarmaka untuk deteksi infeksi antara lain:

1. Spesifik, memiliki kemampuan lokalisasi hanya pada bagian terinfeksi.
2. Sensitif, memiliki kemampuan mendeteksi infeksi yang bahkan kecil.
3. Memiliki kemampuan mendiskriminasi infeksi dari inflamasi atau proses *neoplastic*.
4. Memiliki kemampuan untuk memonitor respon terapi.
5. Memiliki kemampuan untuk membedakan infeksi akut dan kronis.
6. Pencucian yang cepat dari dalam tubuh.
7. Diagnosis pencitraan cepat (< 2 jam).
8. Pencitraan memiliki kualitas tinggi.
9. Tidak beracun dan tidak menimbulkan efek samping.
10. Murah, mudah disiapkan dan digunakan secara luas.
11. Tidak terakumulasi pada organ atau jaringan normal (11).

Untuk memenuhi kriteria-kriteria di atas maka pada penelitian ini akan dilakukan evaluasi kehandalan radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc}$ -ketokonazol sebagai penyidik infeksi pada hewan yang diinfeksi dengan jamur dan

bakteri dengan uji biodistribusi dan pencitraan kamera gamma.

Uji biodistribusi merupakan metode yang dilakukan untuk menentukan akumulasi radiofarmaka pada organ target dan mengetahui pola penyebaran radiofarmaka di organ lainnya serta mengetahui rute pembuangannya dari dalam tubuh. Akumulasi radioaktif dalam organ diketahui dengan cara menghitung persentase penimbunan per gram organ. Dalam cara perhitungan ini digunakan standar radiofarmaka yang diinjeksikan sebagai pembanding yang dicacah bersama-sama dengan organ-organ lainnya.

Hasil perhitungan tersebut dapat dipergunakan untuk menilai apakah radiofarmaka tersebut ideal untuk digunakan dalam diagnosis suatu organ tertentu melalui pencitraan dengan menggunakan kamera gamma. Nilai persentase penimbunan yang besar pada suatu organ dibandingkan dengan organ-organ lainnya menunjukkan bahwa organ tersebut akan lebih terlihat pada pencitraan dengan kamera gamma (12).

## 2. BAHAN DAN TATA KERJA

Peralatan yang digunakan dalam penelitian ini adalah *Single Channel Analyzer* (ORTEC 2890), *laminar air flow* (BBL), kamera gamma (Mediso Anyscan S) di PTKMR-BATAN, *dose calibrator* (Victoreen, 139000N), inkubator (Memmert), *water bath shaker* (Lab companion) dan autoklaf (Hirayama)

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah mencit putih *Mus musculus*, tikus putih *Rattus norvegicus*,

kultur *C. albicans*, *S. aureus* dan *E. coli* (diperoleh dari Balai POM - Bandung), kit radiofarmaka ketokonazol, larutan  $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$  (Polatom), larutan standar Mc Farland (Bio Merieux), asetonitril (E. Merck), akuabides steril dan NaCl fisiologis steril (IPHA), kertas Whatman 31 ET dan Whatman 3 MM (Agilent), media *PDA* dan *Nutrient agar* (DIFCO). Ketamin HCl (Ketalar/Pfizer), xylazine (Seton 2 %/Calier) untuk anastesi dan seperangkat alat bedah.

Penggunaan hewan uji pada penelitian ini telah mendapat persetujuan etik dari KEPHP- BATAN dengan nomor 001/KEPPHP-BATAN/IV/2014.

### 2.1 Pembuatan radiofarmaka $^{99m}\text{Tc}$ -ketokonazol

Sebanyak 100  $\mu\text{L}$  larutan ketokonazol (20 mg/mL 0,1 N HCl) dalam vial ditambahkan 150  $\mu\text{L}$  larutan Sn-DTPA (berisi 75  $\mu\text{g}$   $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  dan 2,25 mg DTPA), pH disesuaikan sekitar 4 - 4,5 dengan menambahkan HCl 0,1 N atau NaOH 0,1 N. Setelah itu ditambahkan 1,75 mL larutan  $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$  ( $\pm 2$  mCi). Volume akhir ditepatkan menjadi 2 mL dengan menambahkan NaCl 0,9 %.

$^{99m}\text{Tc}$ -ketokonazol yang sudah terbentuk diuji kemurniannya menggunakan kertas Whatman 31 ET dengan eluen asetonitril 50 % untuk menentukan besarnya pengotor  $\text{TcO}_2$  yang masih tersisa yang terdapat pada Rf 0 dan Whatmann 3 MM dengan eluen asetonitril 100 % untuk menentukan besarnya pengotor  $^{99m}\text{Tc}$  perteknetat yang masih tersisa yang terdapat pada Rf 0,9 - 1 (8).

## 2.2 Penentuan stabilitas $^{99m}\text{Tc}$ -ketokonazol dalam plasma darah

Plasma darah diperoleh dari sampel darah mencit yang disentrifugasi selama 30 menit dengan kecepatan 1500 rpm. Setelah selesai disentrifugasi, bagian supernatan dipindahkan ke dalam tabung *centrifuge* baru dan disentrifugasi kembali selama 30 detik dengan kecepatan 1500 rpm. Setelah itu, sampel disaring dengan menggunakan *millipore* 0,22  $\mu\text{m}$  dan dimasukkan ke dalam tabung *centrifuge* baru dan disentrifugasi kembali selama 4 menit dengan kecepatan 1500 rpm. Sampel yang diperoleh dimasukkan ke dalam *microtube* berukuran 1,5 mL masing-masing sebanyak 200  $\mu\text{L}$ , direkatkan menggunakan parafilm, kemudian disimpan di dalam *freezer* dan siap untuk digunakan.

Uji stabilitas radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc}$ -ketokonazol dalam plasma darah dilakukan dengan prosedur sebagai berikut. Sebanyak 20  $\mu\text{L}$   $^{99m}\text{Tc}$ -ketokonazol dengan radioaktivitas  $\pm$  20  $\mu\text{Ci}$  ditambahkan ke dalam *microtube* yang berisi 200  $\mu\text{L}$  plasma darah kemudian dihomogenkan. Sampel disimpan di dalam *water bath shaker* pada temperatur 37 °C dengan kecepatan 120 rpm. Setiap interval waktu 5, 15, 30, 60, 120, dan 180 menit, sampel diteteskan pada kertas kromatografi dan diuji kemurniannya menggunakan metode kromatografi seperti pada uji kemurnian  $^{99m}\text{Tc}$ -ketokonazol.

## 2.3 Pembuatan medium uji

Sebanyak 9,75 g *Potato Dextrose Agar* (PDA) dilarutkan dengan akuabides sebanyak 250 mL, kemudian disterilisasi menggunakan autoklaf pada tekanan 1 atm

selama 15 menit. Selanjutnya, medium dituangkan ke dalam cawan petri secara aseptis, ditunggu hingga membeku dan siap untuk digunakan.

Media *Nutrient Agar* sebanyak 5,6 g dilarutkan dalam 200 mL akuabides. Prosedur selanjutnya sama dengan pada proses pembuatan media PDA.

## 2.4 Penyiapan kultur *C. albicans*, *S. aureus* dan *E. coli*

Kultur murni *C. albicans* dicuplik dengan menggunakan lup inokulasi. Selanjutnya, lup inokulasi berisi *C. albicans* digoreskan pada medium PDA yang telah dibuat. Medium tersebut kemudian diinkubasi selama 2 x 24 jam pada temperatur 37 °C.

Peremajaan bakteri *S. aureus* dan *E. coli* dilakukan dengan menggunakan media *Nutrient Agar* yang sudah siap pakai. Biakan bakteri *S. aureus* dan *E. coli* diambil dengan menggunakan kawat ose steril, kemudian digoreskan dengan pola zig zag ke dalam media *Nutrient Agar* yang baru. Pertumbuhan bakteri diinkubasi selama 24 jam, kemudian biakan bakteri siap untuk digunakan.

## 2.5 Pembuatan suspensi *C. albicans*, *S. aureus* dan *E. coli*

Masing-masing kultur *C. albicans*, *S. aureus* dan *E. coli* yang telah ditumbuhkan dilarutkan masing-masing ke dalam vial berisi larutan NaCl fisiologis 2 mL dan dihomogenkan dengan menggunakan vortex. Kekeruhan suspensi kemudian dibandingkan dengan skala suspensi Mc

Farland 0,5 setara dengan konsentrasi  $10^7$  bakteri/mL (6, 19).

## 2.6 Uji Biodistribusi

Sebanyak 18 mencit dibagi menjadi 3 kelompok, kelompok pertama diinjeksi suspensi *C. albicans*, kelompok kedua diinjeksi *S. aureus* dan kelompok ketiga diinjeksi *E. coli* masing-masing sebanyak 100  $\mu\text{L}$  ( $10^7$  bakteri/mL) secara subkutan pada otot paha kiri. Untuk kelompok pertama yang diinjeksi suspensi *C. albicans* diinkubasi selama 2 x 24 jam, sedangkan untuk kelompok kedua dan ketiga diinkubasi selama 1 x 24 jam (6, 13, 19).

Setelah masa inkubasi,  $^{99m}\text{Tc}$ -ketokonazol dengan radioaktivitas 100  $\mu\text{Ci}$  diinjeksikan sebanyak 0,1 mL secara intravena pada bagian ekor mencit. Pada interval waktu 1 dan 3 jam ( $n=3$ ) mencit dibius kemudian dibedah. Organ-organ berupa otot, darah, usus, hati, limpa, ginjal, dan lambung diambil kemudian ditimbang. Setiap organ dicacah dengan alat pencacah saluran tunggal dan dihitung persentase penimbunan pada tiap gram organ (%ID/g). Persentase penimbunan per gram organ (% ID/g) dihitung dengan menggunakan persamaan berikut :

$$\frac{\text{cacahan per sampel organ}}{\text{cacahan dosis yang diberikan}} \times 100 \%$$

## 2.7 Pencitraan dengan menggunakan kamera gamma

Sebanyak 4 ekor tikus masing-masing diinjeksi suspensi *C. albicans*, *S. aureus* dan *E. coli* sebanyak 200  $\mu\text{L}$  ( $10^7$  bakteri/mL)

secara subkutan pada otot paha kiri dan satu ekor tidak diberi perlakuan sebagai kontrol. Untuk tikus yang diinjeksi suspensi *C. albicans* diinkubasi selama 2 x 24 jam, sedangkan untuk tikus yang diinjeksi suspensi *S. aureus* dan *E. coli* selama 1 x 24 jam. Setelah masa inkubasi, sebanyak 0,5 mL radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc}$ -ketokonazol dengan radioaktivitas 2 mCi disuntikkan ke tubuh tikus putih melalui vena ekor. Selang waktu 1 dan 3 jam 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) (14).

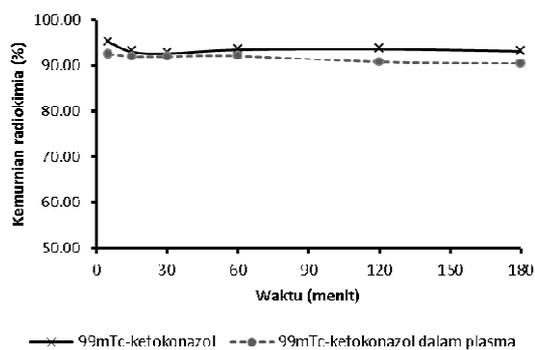
## 3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Kemurnian radiokimia suatu radiofarmaka harus  $\geq 90$  % untuk dapat digunakan, dan salah satu kriteria untuk radiofarmaka penyidik infeksi adalah harus terakumulasi di organ yang terinfeksi. Kit diagnostik berbasis antibiotik seperti  $^{99m}\text{Tc}$ -siprofloksasin,  $^{99m}\text{Tc}$ -etambutol dan  $^{99m}\text{Tc}$ -kanamisin mempunyai kemurnian radiokimia yang baik dan memiliki sensitivitas yang baik dimana hal tersebut terbukti dengan adanya akumulasi di organ yang terinfeksi oleh bakteri (4, 5, 7,15).

Kemurnian radiokimia  $^{99m}\text{Tc}$ -ketokonazol dalam penelitian ini adalah  $> 95$  % dan memenuhi persyaratan untuk dapat digunakan untuk pengujian-pengujian selanjutnya.

Hasil uji stabilitas  $^{99m}\text{Tc}$ -ketokonazol dalam plasma memperlihatkan adanya penurunan kemurnian radiokimia sampai 90,48 % setelah diinkubasi selama 3 jam,

dekomposisi ini terjadi karena substitusi molekul air yang terurai disebabkan gugus-gugus fungsi yang terdapat pada plasma darah mencit (16), meskipun demikian dengan nilai kemurnian radiokimia >90 % menunjukkan bahwa radiofarmaka ini cukup stabil di dalam darah pada 3 jam pasca injeksi (Gambar 1).

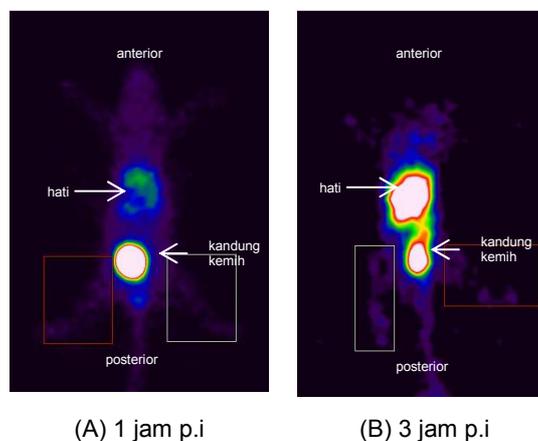


Gambar 1. Stabilitas <sup>99m</sup>Tc-ketokonazol dalam plasma dan dalam larutan NaCl sebagai kontrol

Salah satu kriteria radiofarmaka untuk deteksi infeksi adalah tidak terakumulasi pada organ atau jaringan normal dan harus cepat dieksresikan dari tubuh. Hasil biodistribusi <sup>99m</sup>Tc-ketokonazol pada 6 ekor mencit normal memperlihatkan akumulasi radioaktivitas di organ hati dan limpa. Kemungkinan hal ini disebabkan <sup>99m</sup>Tc-ketokonazol dimetabolisme melalui rute hepatobiliari yaitu usus, hati dan limpa, yang kemudian akan dieksresikan melalui feses (1). Akumulasi yang cukup besar di organ hati bukan dari pengotor radiokimia Tc tereduksi (<sup>99m</sup>TcO<sub>2</sub>) karena berdasarkan hasil uji stabilitas, <sup>99m</sup>Tc-ketokonazol cukup stabil dalam plasma. Adanya radioaktivitas yang tinggi di organ ginjal memperlihatkan bahwa <sup>99m</sup>Tc-ketokonazol juga dieksresikan dari tubuh melalui urin (Tabel 1).

Tabel 1. Biodistribusi <sup>99m</sup>Tc-ketokonazol pada mencit normal (n=3)

Organ	% ID/g	
	1 jam	3 jam
Otot normal	1,05 ± 1,29	0,18 ± 0,07
Darah	2,96 ± 1,56	0,80 ± 0,24
Usus	0,77 ± 0,39	0,36 ± 0,13
Hati	2,26 ± 0,14	1,54 ± 0,30
Limpa	6,70 ± 1,15	3,49 ± 1,70
Ginjal	6,65 ± 1,12	4,14 ± 0,15
Lambung	0,22 ± 0,06	0,22 ± 0,04



Gambar 2. Pencitraan radiofarmaka <sup>99m</sup>Tc-ketokonazol pada tikus normal (A)1 jam dan (B) 3 jam p.i

Data biodistribusi ini didukung oleh hasil pencitraan dengan kamera gamma dimana terlihat jelas adanya akumulasi <sup>99m</sup>Tc-ketokonazol pada organ hati dan ginjal sebagai rute eksresi (Gambar 2). Dari pengujian <sup>99m</sup>Tc-ketokonazol pada hewan normal dapat disimpulkan bahwa radiofarmaka ini cepat terekskresi dari tubuh melalui feses dan urin.

Selanjutnya untuk mengetahui sensitivitas radiofarmaka <sup>99m</sup>Tc-ketokonazol terhadap infeksi yang disebabkan oleh jamur, maka dilakukan uji biodistribusi pada hewan model yang diinfeksi *C. albicans*.

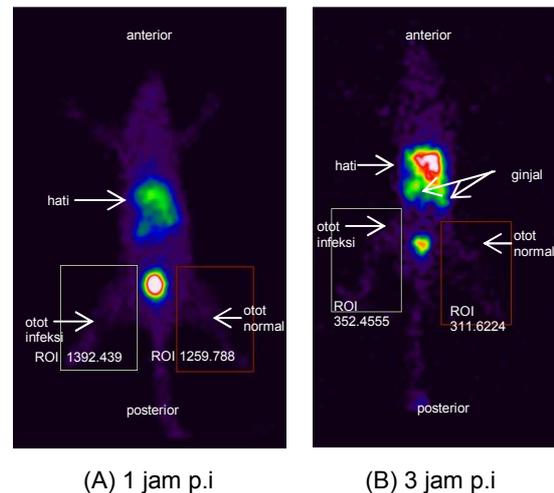
Pada Tabel 2, hasil biodistribusi  $^{99m}\text{Tc}$ -ketokonazol pada mencit memperlihatkan akumulasi radioaktivitas di organ target yaitu otot paha kiri yang diinfeksi *C. albicans* pasca injeksi 1 jam sebesar 1,26 (%ID/g) dibandingkan dengan otot normal 0,37 (%ID/g). Pada 3 jam p.i akumulasi radioaktivitas di otot paha kiri yang diinfeksi mulai menurun 0,29 (%ID/g) dan radioaktivitas di otot normal sedikit meningkat, sehingga menurunkan nilai rasio target/non target. Akumulasi radioaktivitas yang tinggi di otot yang diinfeksi *C. albicans* diduga karena adanya mekanisme *up-take*  $^{99m}\text{Tc}$ -ketokonazol oleh *C. albicans* dengan cara berinteraksi spesifik dengan membran sel jamur. Selain mekanisme di atas, diduga dengan adanya peningkatan laju aliran darah ke daerah infeksi menyebabkan peningkatan *up-take*  $^{99m}\text{Tc}$ -ketokonazol di organ target (17-20).

Tabel 2. Biodistribusi  $^{99m}\text{Tc}$ -ketokonazol pada mencit yang diinfeksi *C. albicans* pada otot paha kiri (n=3)

Organ	%ID/g	
	1 jam	3 jam
Otot infeksi	1,26 ± 0,21	0,29 ± 0,05
Otot normal	0,37 ± 0,14	0,88 ± 0,97
Darah	1,28 ± 0,60	1,06 ± 0,91
Usus	1,55 ± 0,44	1,00 ± 0,48
Hati	14,09 ± 3,03	5,18 ± 0,35
Limpa	5,97 ± 1,88	1,68 ± 0,25
Ginjal	8,75 ± 2,23	5,84 ± 0,56
Lambung	0,51 ± 0,18	0,61 ± 1,11

Dari hasil pencitraan dengan kamera gamma dapat dilihat adanya akumulasi dari  $^{99m}\text{Tc}$ -ketokonazol di bagian paha yang diinfeksi oleh jamur *C. albicans* (Gambar 3). Dari pengujian  $^{99m}\text{Tc}$ -ketokonazol pada

hewan yang diinfeksi oleh jamur *C. albicans* dapat disimpulkan bahwa  $^{99m}\text{Tc}$ -ketokonazol sensitif terhadap infeksi yang disebabkan oleh jamur.



Gambar 3. Hasil pencitraan radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc}$ -ketokonazol pada tikus yang diinfeksi *C. albicans* pada paha kiri (A) 1 jam dan (B) 3 jam p.i

Selain dapat digunakan untuk deteksi infeksi yang disebabkan oleh jamur,  $^{99m}\text{Tc}$ -ketokonazol diharapkan dapat digunakan juga untuk deteksi infeksi yang disebabkan oleh bakteri. Untuk mengetahui sensitifitas radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc}$ -ketokonazol pada infeksi yang disebabkan oleh bakteri maka uji biodistribusi dilakukan pada mencit yang diinfeksi bakteri *S. aureus* dan *E. coli* pada paha kiri (Tabel 3 dan 4).

Pada Tabel 3 dan 4, biodistribusi  $^{99m}\text{Tc}$ -ketokonazol pada mencit memperlihatkan akumulasi radioaktivitas di organ target yaitu otot paha kiri yang diinfeksi *S. aureus* dan *E. coli* pada saat 1 dan 3 jam p.i dibandingkan dengan otot normal.

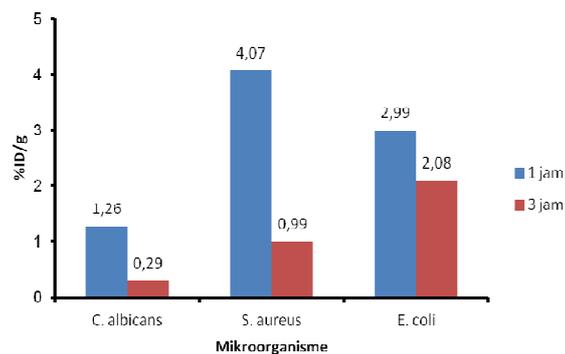
Tabel 3. Biodistribusi  $^{99m}\text{Tc}$ -ketokonazol pada mencit yang diinfeksi *S. aureus* pada otot paha kiri (n=3)

Organ	%ID/g	
	1 jam	3 jam
Otot infeksi	4,07 ± 1,87	0,99 ± 0,36
Otot normal	2,10 ± 1,14	0,22 ± 0,22
Darah	0,24 ± 0,20	0,09 ± 0,04
Usus	12,17 ± 0,95	0,14 ± 0,07
Hati	6,01 ± 0,00	0,21 ± 0,24
Limpa	38,90 ± 9,27	32,74 ± 6,18
Ginjal	3,48 ± 0,61	0,24 ± 0,07
Lambung	1,52 ± 2,18	0,08 ± 0,05

Tabel 4. Biodistribusi  $^{99m}\text{Tc}$ -ketokonazol pada mencit yang diinfeksi *E. coli* pada otot paha kiri (n=3)

Organ	%ID/g	
	1 jam	3 jam
Otot infeksi	2,99 ± 1,54	2,08 ± 3,01
Otot normal	1,06 ± 0,29	0,99 ± 1,32
Darah	0,84 ± 0,97	0,33 ± 0,31
Usus	9,41 ± 3,63	0,50 ± 1,54
Hati	7,21 ± 0,00	0,19 ± 0,18
Limpa	30,48 ± 9,78	25,21 ± 2,54
Ginjal	3,08 ± 1,03	0,56 ± 0,15
Lambung	0,36 ± 0,06	0,35 ± 0,20

Radioaktivitas yang tinggi di limpa disebabkan adanya peningkatan laju aliran darah ke dalam limpa yang mengalami inflamasi karena adanya mekanisme pertahanan tubuh yang terinfeksi bakteri dengan menghasilkan leukosit (21). Hal ini menunjukkan bahwa  $^{99m}\text{Tc}$ -ketokonazol cukup sensitif untuk melokalisasi adanya inflamasi dan infeksi yang disebabkan oleh bakteri. Gambar 4 memperlihatkan perbandingan akumulasi radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc}$ -ketokonazol pada otot paha mencit yang masing-masing diinfeksi *C. albicans*, *S. aureus* dan *E. coli*.



Gambar 4. Akumulasi radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc}$ -ketokonazol pada otot paha mencit yang diinfeksi *C. albicans*, *S. aureus* dan *E. coli*.

Untuk mengetahui waktu pencitraan yang optimum, maka dihitung rasio target/non target (T/NT) berdasarkan cacahan radioaktivitas dari organ target yaitu otot yang diinfeksi oleh *C. albicans*, *S. aureus* dan *E. coli* dibandingkan dengan otot normal.

Hasil memperlihatkan bahwa radioaktivitas tertinggi pada organ target dicapai pada 1 jam p.i untuk hewan yang diinfeksi *C. albicans*. Pada hewan yang diinfeksi *S. aureus* radioaktivitas tertinggi pada organ target dicapai pada 3 jam p.i sedangkan pada hewan yang diinfeksi *E. coli* tidak berbeda pada 1 jam dan 3 jam p.i (Tabel 5).

Tabel 5. Rasio Target/Non Target (T/NT)  $^{99m}\text{Tc}$ -ketokonazol

Waktu	T/NT n = 3		
	<i>C. albicans</i>	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>
1 jam	3,40	1,93	2,81
3 jam	0,33	4,59	2,10

Dengan demikian, dari data di atas dapat disimpulkan bahwa  $^{99m}\text{Tc}$ -ketokonazol merupakan radiofarmaka untuk deteksi infeksi yang bersifat non spesifik yaitu mampu mendeteksi inflamasi yang biasanya menyertai infeksi dan bersifat spesifik karena dapat terlokalisasi pada daerah infeksi (22). Radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc}$ -ketokonazol juga sensitif terhadap infeksi yang disebabkan oleh jamur maupun bakteri. Dalam penelitian yang dilakukan oleh Sriyani dkk. (2013),  $^{99m}\text{Tc}$ -ketokonazol terakumulasi cukup banyak di dalam otot mencit yang diinfeksi oleh *C. albicans* dengan rasio target/non target sebesar  $3,16 \pm 0,04$  ( $n=5$ ) pada 2 jam pasca injeksi. Hal tersebut dapat terjadi karena ketokonazol merupakan antibiotik bekerja spesifik terhadap sel fungi dengan cara menghambat enzim sitokrom P450 14-alpha-demethylase (P45014DM) yang terlibat dalam jalur biosintesis sterol dan akan mengubah lanosterol menjadi ergosterol pada membran sel fungi (8).  $^{99m}\text{Tc}$ -ketokonazol dapat bersifat sensitif terhadap bakteri dikarenakan adanya penambahan aliran darah dan jumlah leukosit yang terjadi saat inflamasi (21, 22). Waktu akumulasi  $^{99m}\text{Tc}$ -ketokonazol di paha yang diinfeksi kurang dari 2 jam sehingga radiofarmaka ini memenuhi kriteria sebagai radiofarmaka untuk deteksi infeksi karena dapat digunakan untuk diagnosis pencitraan dengan cepat.

#### 4. KESIMPULAN

Radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc}$ -ketokonazol cukup sensitif digunakan sebagai radiofarmaka deteksi infeksi yang

disebabkan *C. albicans*, *S. aureus* dan *E. coli*.

#### 5. UCAPAN TERIMAKASIH

Kami ucapkan terima kasih kepada dr Fadil Nazir, SpKN., dan Prasetya Widodo S.T di PTKMR-BATAN atas bantuannya dalam uji pencitraan pada hewan uji dengan menggunakan kamera gamma.

#### 6. DAFTAR PUSTAKA

1. Benitez, A., Roca, M., and Martin-Comin, J.. Labeling of antibiotics for infection diagnosis, Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging 2006; 50:147- 52
2. Signore, A., D'Alessandria, S., Lazzeri, E., and Dierckx, R. Can we produce an image of bacteria with radiopharmaceuticals? Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging 2008; 35:1051-55
3. Welling, M.M., Ferro-Flores, G., Pirmettis, I., and Brouwer, C.P.J.M. Current status of imaging infections with radiolabeled anti-infective agents. Anti-Infective Agents in Medicinal Chemistry 2009; 8:272-87
4. Kartamihardja A. H., Kartini N., Sugiharti R. J., Radionuclide  $^{99m}\text{Tc}$ -ethambutol imaging for diagnosis of extra pulmonary tuberculosis (study in animal), Bandung Medical Journal, 2006; XXXVIII (3)
5. Zainuddin, N., Hidayat, B., dan Iljas, R. Pengembangan dan aplikasi klinis kit kering radiofarmaka siprofloksin. Jurnal Sains dan Teknologi Nuklir Indonesia 2009 Feb; X(1):11-24
6. Sugiharti, R.J., Iswahyudi, dan Ahmad Sidik, Evaluasi hewan model untuk uji pra klinis radiofarmaka penyidik infeksi,

- Prosiding Seminar Nasional Keselamatan, Kesehatan, dan Lingkungan IX. Jakarta: PTKMR BATAN; 2014
7. Halimah, I., Ridwan, A., dan Syaifudin, M. Uji praklinis  $^{99m}\text{Tc}$ -kanamisin sebagai radiofarmaka untuk pencitraan infeksi. *Jurnal Sains dan Teknologi Nuklir Indonesia* 2015 Feb; 16 (1):15-28
  8. Sriyani, M. E., Ibrahim, S., dan Hanafiah, A. Optimalisasi penandaan  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA-ketokonazol sebagai radiofarmaka untuk deteksi infeksi fungi. *Jurnal Sains dan Teknologi Nuklir Indonesia* 2013 Feb; 14(1):11-22.
  9. Sriyani, M.E., Hanafiah, A. Physicochemical characteristic of  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA-Ketoconazole as a radiopharmaceutical for deep seated fungal detection. *Proceeding of The 2nd International Conference of The Indonesian Chemical Society*. Yogyakarta: ICICS;2013
  10. Sriyani, M.E., Sugiharti, R.J., Ibrahim, D.E., dan Hanafiah, A. Penentuan up take *Candida albicans* terhadap  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA-ketokonazol sebagai sediaan diagnostik penyakit infeksi fungi. *Prosiding Seminar Nasional Teknologi Energi Nuklir*. Denpasar: PTKRN-PKSEN BATAN; 2015
  11. Imam, S. K. dan P. Lin. Radiotracers for imaging of infection and inflammation- A Review. *World Journal of Nuclear Medicine* 2006;5 (1): 40 - 55.
  12. Saha, G.B. *Fundamentals of Nuclear Pharmacy*. Sixth Edition: Springer; 2010.
  13. Oyen, W.J.G., Boerman, O.C., and Corstens, F.H.M. Animal models of infection and inflammation and their role in experimental nuclear medicine, *Journal of Microbiological Methods* 2001; (47):151–57
  14. Anaesthesia Dosage and Euthanasia, [Online]. [Diakses 5 Agustus 2015]. Available from: [http://www.ncku.edu.tw/animal/eng/Anaesthesia\\_Dosage\\_and\\_Euthanasia.html](http://www.ncku.edu.tw/animal/eng/Anaesthesia_Dosage_and_Euthanasia.html)
  15. Sugiharti, R.J., Sumpena, Y. Sriyani, M.E., dan Kartini, N. Evaluasi biologis  $^{99m}\text{Tc}$ -Etambutol sebagai radiofarmaka untuk deteksi dini infeksi tuberkulosis pada hewan percobaan. *Majalah Farmasi Indonesia* 2009; 20(2):55 – 62
  16. Zhang J., Zhang S., Guo H., Wang X., Synthesis and biological evaluation of a novel  $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3$  complex of ciprofloxacin dithiocarbamate as a potential agent to target infection. *Bioorganic and Medical Chemistry Letter* 20 (2010) 3781- 4
  17. Soenarjo, S. Mekanisme lokalisasi sediaan radiofarmaka pada organ target. *Jurnal Radioisotop dan Radiofarmaka* 2014; April 17(1):15-26.
  18. Lupetti, A., Welling, M.M., Mazzi, U., Nibbering, P.H., Pauwels, E.K.J. Technetium-99m labelled fluconazole and antimicrobial peptides for imaging of *Candida albicans* and *Aspergillus fumigatus* infections. *Eur. J. Nucl. Med.* 2002; 29(5):674-79.
  19. Lupetti, A., De Boer, M.G.J., Erba, P., Campa, M., and Nibbering, P.H. Radiotracers for fungal infection

- 
- imaging. *Medical Mycology* 2011:49; S62-69
20. Lan Ge, Li Wang, Qiu-He Song, Ming-Fu Yang, Ren-Mei Sun, Bai-Yu Zhong, Yan Xu, Ding-de Huang, and Fei Hao. Detection of invasive *Candida albicans* infection using a specific <sup>99m</sup>Tc-labeled monoclonal antibody for the *C. albicans* germ tube. *Appl Microbiol Biotechnol* 2011; DOI 10.1007/s00253-011-3533-7.
21. Mebius R. E., and Kraal G., Structure and fuction of the spleen. *Nature Review*, 2005 August (5) : 606-16
22. Akhtar, M.S., Imran, M.B., Nadeem, M.A., and Shahid, A. Antimicrobial peptides as infection imaging agents: better than radiolabelled antibiotics. *International Journal of Peptides*; 2012: 1-19.

