

## STUDI AWAL BIODISTRIBUSI NANOMATERIAL $^{186}\text{Re-M41S-NH}_2$ SEBAGAI RADIOFARMAKA UNTUK PROSEDUR RADIOSINOVEKTOMI

### PRELIMINARY BIODISTRIBUTION STUDY OF $^{186}\text{Re-M41S-NH}_2$ NANOMATERIAL AS RADIOPHARMACEUTICAL FOR RADIOSYNOVECTOMY

Rizky Juwita Sugiharti<sup>1</sup>, Isti Daruwati<sup>1</sup>, Eva Maria Widyasari<sup>1</sup>, Maria Christina P<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pusat Sains dan Teknologi Nuklir Terapan-BATAN, Jl. Tamansari 71, Bandung, 40132

<sup>2</sup>Sekolah Tinggi Teknologi Nuklir – BATAN, Jl. Babarsari, Kotak Pos 6101 ykbb, Yogyakarta

E-mail: wita@batan.go.id, maria@sttn-batan.ac.id

Diterima 18 Oktober 2018, diterima dalam bentuk perbaikan 26 Maret 2019, disetujui 4 April 2019

#### ABSTRAK

**STUDI AWAL BIODISTRIBUSI NANOMATERIAL  $^{186}\text{Re-M41S-NH}_2$  SEBAGAI RADIOFARMAKA UNTUK PROSEDUR RADIOSINOVEKTOMI.** Rheumatoid arthritis merupakan penyakit autoimun akibat reaksi antigen-antibodi pada lapisan membran sinovial yang menyebabkan kerusakan pada sendi. Salah satu prosedur radioterapi yang digunakan untuk meredakan nyeri dan inflamasi yang disebabkan oleh rheumatoid arthritis adalah radiosinovektomi yaitu dengan injeksi radioisotop pemancar sinar  $\beta$  secara intra-artikular ke dalam sendi sinovial. M41S-NH<sub>2</sub> adalah partikel ordered mesoporous silica dengan pori-pori seragam yang berikatan stabil dengan radioisotop renium-186 ( $^{186}\text{ReO}_4$ ) menjadi  $^{186}\text{Re-M41S-NH}_2$  yang dikembangkan sebagai radiofarmaka untuk prosedur radiosinovektomi. Untuk mengetahui pola biodistribusi dan stabilitas radiofarmaka  $^{186}\text{Re-M41S-NH}_2$  secara in vivo maka dilakukan uji biodistribusi dengan cara menyuntikan  $^{186}\text{Re-M41S-NH}_2$  secara intra artikular ke dalam sendi tikus normal stok Sprague Dawley. Hasil uji biodistribusi  $^{186}\text{Re-M41S-NH}_2$ , memperlihatkan partikel radiofarmaka  $^{186}\text{Re-M41S-NH}_2$  terakumulasi sebesar  $(96,80 \pm 3,92)\%$  ID di dalam sendi lutut 3 jam pasca injeksi. Eksresi radiofarmaka  $^{186}\text{Re-M41S-NH}_2$  di dalam urin setelah 24 jam adalah sebesar  $(6,11 \pm 0,5)\%$  ID menunjukkan radiofarmaka ini cukup stabil di dalam rongga sendi. Data biodistribusi radiofarmaka  $^{186}\text{Re-M41S-NH}_2$  memperlihatkan radioaktivitas yang sangat rendah di semua organ non target khususnya di hati dan limpa. Akumulasi radioaktivitas yang kecil di lambung menunjukkan radiofarmaka  $^{186}\text{Re-M41S-NH}_2$  merupakan kompleks yang stabil secara in vivo dan tidak terurai menjadi  $\text{ReO}_4$ . Dari uji pendahuluan biodistribusi ini memperlihatkan bahwa radiofarmaka  $^{186}\text{Re-M41S-NH}_2$  ini cukup ideal sebagai radiofarmaka yang dapat digunakan untuk prosedur radiosinovektomi.

**Kata kunci :** rheumatoid arthritis, radiosinovektomi,  $^{186}\text{Re-M41S-NH}_2$ , uji biodistribusi

#### ABSTRACT

**PRELIMINARY BIODISTRIBUTION STUDY OF  $^{186}\text{RE-M41S-NH}_2$  NANOMATERIAL AS RADIOPHARMACEUTICAL FOR RADIOSYNOVECTOMY.** Rheumatoid arthritis is an autoimmune disease due to antigen - antibody reaction which occurs in the lining of the synovial membrane, causing damage and inflammation of the joints. One of arthritis treatment is radiosynovectomy; it is an effective treatment for the patients with inflammatory-rheumatoid and degenerative joint diseases by intra-articular injection of  $\beta$ -emitting radionuclides. M41S-NH<sub>2</sub> is an ordered mesoporous silica particle with uniform pores that bind stable with radioisotopes rhenium-186 and developed to  $^{186}\text{Re-M41S-NH}_2$  as radiopharmaceutical for radiosynovectomy procedure. The biodistribution study of  $^{186}\text{Re-M41S-NH}_2$  was determined to assess the leakage of radiopharmaceuticals and to understand the distribution pattern of this compound by injecting intrarticular  $^{186}\text{Re-M41S-NH}_2$  into normal mouse joints of white rat stock Sprague Dawley. The results showed biodistribution of  $^{186}\text{Re-M41S-NH}_2$  accumulated  $(96.80 \pm 3.92)\%$  ID in the knee joint 3 hours post-injection. Excretion of  $^{186}\text{Re-M41S-NH}_2$  radiopharmaceutical in the urine after 24 hours was  $(6.11 \pm 0.54)\%$  ID which showed that the radiopharmaceutical was stable within the joints. Furthermore, biodistribution of  $^{186}\text{Re-M41S-NH}_2$  radiopharmaceutical showed very low radioactivity in all non-target organs, especially in the liver and lymph. A small accumulation of radioactivity in the stomach showed  $^{186}\text{Re-M41S-NH}_2$  radiopharmaceutical is a stable complex in vivo and does not break down into perchlorate. This preclinical study concluded that  $^{186}\text{Re-M41S-NH}_2$  is quite ideal as a radiopharmaceutical to be used for radiosynovectomy procedures.

**Key words:** rheumatoid arthritis, radiosynovectomy,  $^{186}\text{Re-M41S-NH}_2$ , biodistribution study

## PENDAHULUAN

Radang sendi (*rheumatoid arthritis*) merupakan penyakit autoimun akibat reaksi antigen - antibodi pada lapisan membran sinovial yang menyebabkan kerusakan dan peradangan pada sendi. Salah satu metode terapi *rheumatoid arthritis* adalah teknik radiosinovektomi yang dilakukan dengan cara menyuntikkan radiofarmaka berbentuk koloid/partikel pemancar sinar  $\beta$  ke membrane sinovial dimana radiasi sinar  $\beta$  tersebut akan memperbaiki membran sinovial dengan menghancurkan atau merusak membran yang meradang sehingga jaringan baru yang sehat dan normal akan terbentuk [1, 2].

Berbagai koloid/partikel tersedia untuk radiosinovektomi, seperti sitrat koloid, sulfur koloid, *ferric hydroxide macroaggregates* (FHMA), *microsphere*, dan bahan alami yang kompatibel secara biologi seperti hidroksiapatit dan *chitosan*. Berbagai kelemahan dari partikel yang digunakan saat ini antara lain ukuran partikel yang tidak seragam dan tidak stabil sehingga akan mempengaruhi biodistribusi sediaan radiofarmaka pada saat digunakan, sehingga dibutuhkan penelitian dan pengembangan partikel dan koloid baru untuk kebutuhan prosedur radiosinovektomi [3-6].

*Mobil Corporation Matter* (M41S) adalah jenis nanomaterial *ordered mesoporous molecular sieves* (OMS) yang merupakan jenis partikulat koloid berbasis material keramik berbasis silika bioaktif yang digunakan di dalam keperluan medis. OMS mengandung silika yang tidak bersifat kristalin tetapi mempunyai susunan mesopori yang teratur (*amorf*) serta berada di kisaran nanometer (2-50 nm). Selain itu material ini dapat dimodifikasi di bagian permukaannya agar dapat berkonjugasi dengan berbagai *monoclonal* antibodi atau ligan untuk aplikasi *in vivo* dan kompatibel dengan sistem biologi. Ukuran partikel nanomaterial silika yang paling sesuai untuk radiosinovektomi adalah berkisar antara 2-5 nm. Ukuran yang lebih kecil dari itu akan cenderung menyebabkan kebocoran dan perembesan (*leakage*) ke kelenjar getah bening (*lymph nodes*) dan meningkatkan toksisitas. Nanomaterial yang digunakan adalah jenis nanomaterial berbasis silika keluarga M41S dengan luas permukaan  $\sim 925$  m<sup>2</sup>/gram dan ukuran diameter pori yang seragam  $\sim 3$  nm. Nanomaterial jenis ini telah dapat disintesis sendiri dengan menggunakan prekursor silika dari abu sekam padi atau limbah *geothermal sludge*. Dengan berbagai keunggulan tersebut, dalam penelitian ini nanomaterial M41S akan digunakan sebagai partikel untuk prosedur radiosinovektomi dengan modifikasi penambahan gugus amine menjadi M41S-NH<sub>2</sub> [7,8]. Penelitian tentang radiosinovektomi menggunakan nanomaterial merupakan inovasi teknik nuklir yang efektif dan merupakan terobosan baru untuk pengembangan dunia kedokteran dan kesehatan di Indonesia.

Pada penelitian sebelumnya, nanomaterial M41S telah berhasil ditandai dengan radioisotop teknesium-99m (<sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub><sup>-</sup>) dengan metode langsung dan metode tidak langsung menggunakan koligan pirofosfat dan EDTA. Hasil dari dua metode penandaan ini memberikan hasil kemurnian radiokimia yang baik dan terakumulasi pada rongga sendi tikus [9-12]. Namun untuk prosedur radiosinovektomi radioisotope yang digunakan harus cukup intensif memancarkan sinar  $\beta$ , sedikit memancarkan sinar  $\gamma$ , memiliki waktu paruh singkat dan hanya menghancurkan membran sinovial [13,14]. Untuk itu pada tahap penelitian selanjutnya nanomaterial M41S-NH<sub>2</sub> akan disintesis membentuk ikatan kovalen dengan radioisotop <sup>186</sup>ReO<sub>4</sub><sup>-</sup> menjadi radiofarmaka <sup>186</sup>Re-M41S-NH<sub>2</sub>.

Radioisotop <sup>186</sup>ReO<sub>4</sub><sup>-</sup> merupakan salah satu radioisotop dari unsur renium yang telah banyak diteliti untuk aplikasi berbagai jenis radioterapi. Hal ini disebabkan radioisotop <sup>186</sup>ReO<sub>4</sub><sup>-</sup> merupakan pemancar partikel  $\beta$  dan memiliki waktu paro selama 3,75 hari dengan energi beta ( $E_{\beta}$ ) maksimum sebesar 1,1 MeV (91%) serta memiliki jarak tembus maksimum pada jaringan sejauh 3,6 mm. <sup>186</sup>ReO<sub>4</sub><sup>-</sup> juga memancarkan sinar  $\gamma$  ( $E_{\gamma}$ ) 137 KeV (9%), sehingga diharapkan dapat juga berperan sebagai radioisotop diagnostik selama terapi berlangsung di kedokteran nuklir. Di samping itu, radioisotop <sup>186</sup>ReO<sub>4</sub><sup>-</sup> dapat diproduksi dengan mudah melalui reaksi inti ( $n, \gamma$ ) di reaktor nuklir dalam bentuk non *carrier-free* [15-17].

Dalam penelitian dan pengembangan suatu radiofarmaka baru, tahapan uji praklinis pada hewan uji harus dilakukan untuk mengevaluasi berbagai aspek farmakologi suatu radiofarmaka setelah diinjeksikan ke dalam tubuh. Untuk prosedur radiosinovektomi, senyawa koloid/partikel harus membentuk kompleks stabil dengan radioisotop yang digunakan dan terdistribusi secara homogen ke dalam jaringan synovial tanpa menyebabkan respon peradangan. Partikel juga harus mempunyai kemampuan biokompatibilitas dengan ukuran partikel yang cukup untuk proses fagositosis tetapi tidak terlalu kecil untuk mencegah kebocoran dari ruang sendi [18-22]. Uji praklinis yang dilakukan untuk suatu radiofarmaka adalah uji biodistribusi dimana pengujian ini 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 [23].

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui biodistribusi radiofarmaka  $^{186}\text{Re-M41S-NH}_2$  di dalam hewan uji normal dan mengidentifikasi stabilitas sediaan dengan menghitung adanya kebocoran ekstra articular (*extra-articularleakage*) secara *in vivo*. Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi data preklinis awal radiofarmaka  $^{186}\text{Re-M41S-NH}_2$  sebagai radiofarmaka yang ideal untuk prosedur radiosinovektomi.

## METODOLOGI

Bahan utama yang digunakan dalam penelitian ini adalah partikel M41S-NH<sub>2</sub> ukuran ~3 nm dari hasil sintesis yang dilakukan di STTN-BATAN Yogyakarta [7]. Radioisotop  $^{186}\text{ReO}_4$  berasal dari hasil radiasi logam rhenium diperkaya isotop  $^{185}\text{Re}$  (94%) di reaktor GA Siwabessy-Serpong yang kemudian disiapkan di Laboratorium Radioisotop-PSTNT [15]. Bahan kimia lainnya seperti  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , HCl, NaOH, aseton (E. Merck), NaCl fisiologis 0,9% dan akuabides steril (IPHA laboratories) dan kertas kromatografi TLC-SG dan Whatman 3 MM (E. Merck). Hewan yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus putih normal stok *Sprague Dawley* dengan berat badan yang seragam sekitar 250 gram. Ketamin HCl (ketalar/Pfizer) dan xylazine (seton 2%/Calier) digunakan sebagai sediaan obat untuk prosedur anestesi.

Peralatan yang digunakan dalam penelitian ini adalah dose calibrator (Victoreen), radiochromatography scanner (AR-2000, Bioscan), pencacah gamma saluran tunggal (Ortec) dengan detector NaI(Tl), seperangkat alat bedah dan *metabolic cage* untuk uji biodistribusi.

### Penyiapan larutan M41S-NH<sub>2</sub> dan SnCl<sub>2</sub>

Sebanyak 4,5 mg material M41S-NH<sub>2</sub> yang telah digerus (*milling*) dilarutkan dalam 3 mL NaCl fisiologis. Selanjutnya  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  ditimbang 80 mg dan dilarutkan ke dalam 250  $\mu\text{L}$  HCl 1N kemudian dikocok hingga larut sempurna. Aquadest 1350  $\mu\text{L}$  ditambahkan ke dalam larutan  $\text{SnCl}_2$  lalu dikocok hingga homogen.

### Penandaan M41S-NH<sub>2</sub> dengan radioisotop $^{186}\text{ReO}_4^-$

Ke dalam vial 10 mL dimasukkan 100  $\mu\text{L}$  larutan M41S-NH<sub>2</sub>, kemudian ditambahkan 200  $\mu\text{L}$  larutan  $\text{SnCl}_2$  lalu dikocok hingga homogen. Selanjutnya 500  $\mu\text{L}$  larutan  $^{186}\text{ReO}_4^-$  ditambahkan lalu dikocok kembali, larutan diinkubasi dalam lemari pendingin (4 °C) selama 24 jam. Pengujian kemurnian radiokimia  $^{186}\text{Re-M41S-NH}_2$  menggunakan metode kromatografi kertas dengan dua macam sistem kromatografi, sistem pertama adalah kertas Whatman 3MM sebagai fasa diam dengan NaCl sebagai fasa gerak, kemudian sistem kedua yaitu TLC-SG sebagai fasa diam dan larutan aseton sebagai fasa gerak.

### Uji biodistribusi sediaan partikulat $^{186}\text{Re-M41S-NH}_2$

Sebanyak 6 ekor tikus putih dibagi menjadi 2 kelompok pengujian masing-masing 3 ekor. Tikus dianestesi dengan pemberian campuran ketamine HCl (dosis 0,16 mL/200 g BB) dan xylazine 2% (dosis 0,06 mL/200 g BB), kemudian pada setiap rongga sendi tikus diinjeksikan larutan  $^{186}\text{Re-M41S-NH}_2$  dengan radioaktivitas 50  $\mu\text{L}/13,3 \mu\text{Ci}$  secara intraartikular. Selang waktu 3 jam dan 24 jam pasca injeksi, tikus dibunuh menggunakan kloroform, setelah itu organ atau jaringan otot, tulang, darah, usus, hati, limpa, ginjal, jantung, paru-paru, lambung dan bagian rongga sendi yang diinjeksi diambil. Selain itu diambil pula jaringan kelenjar getah bening dan sampel urin untuk perhitungan kebocoran ekstraartikular (*extra-articular leakage*). Selanjutnya, sampel organ ditimbang dengan timbangan analitik dan dicacah dengan *Single Channel Analyzer*.

Akumulasi radioaktif dalam organ diketahui dengan cara menghitung persentase penimbunan per organ. Dalam cara perhitungan ini digunakan standar radiofarmaka yang diinjeksikan sebagai pembanding yang dicacah bersama-sama dengan organ-organ lainnya. Perhitungan persentase penimbunan organ (% ID) adalah sebagai berikut [23]

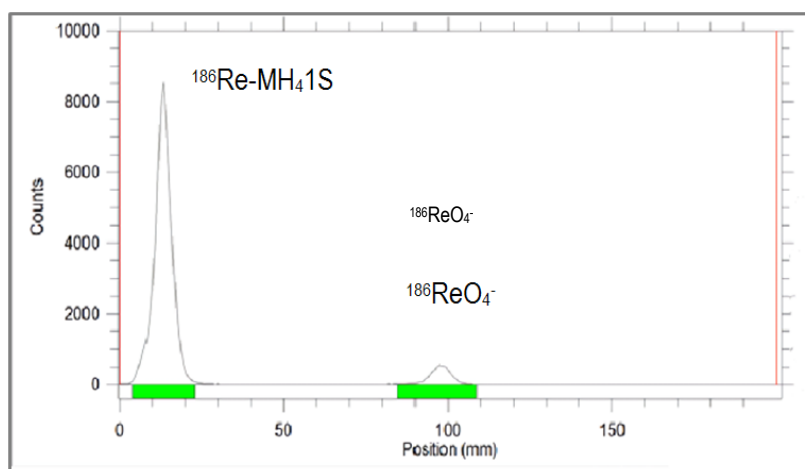
$$\% \text{ID} = \frac{\text{cacahan per organ}}{\text{cacahan dosis yang diberikan}} \times 100\%$$

## HASIL DAN PEMBAHASAN

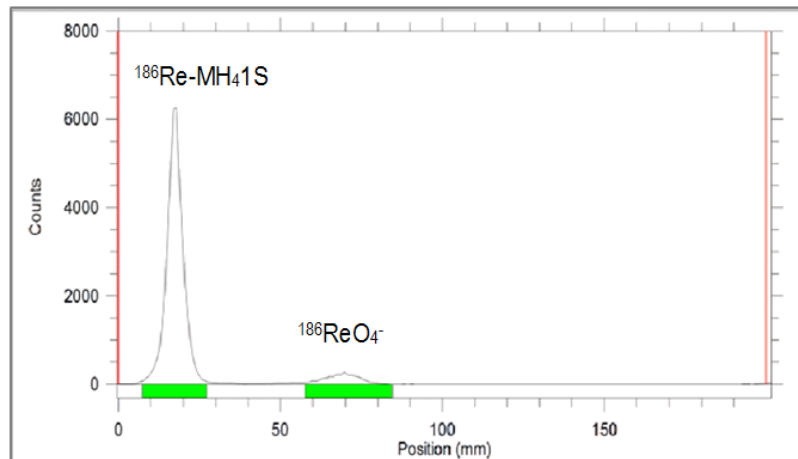
Radioisotop yang ideal untuk radiosinovektomi adalah pemancar  $\beta$  murni ataupun pemancar  $\beta$  dengan emisi  $\gamma$  seminimal mungkin, daya penetrasi pada jaringan antara 5 mm – 10 mm, waktu paruh rendah tetapi cukup digunakan untuk terapi, biaya relatif murah, murni secara kimia, dan non-toksik. Dengan berlandaskan pada karakteristik tersebut pada penelitian ini digunakan radioisotop  $^{186}\text{ReO}_4^-$ . Foton gamma radioisotop  $^{186}\text{ReO}_4^-$  juga berguna untuk pencitraan pada saat mengamati biodistribusi radioisotop Re-186 secara *in vivo*.

Nanomaterial M41S-NH<sub>2</sub> disintesis membentuk ikatan kovalen dengan radioisotop  $^{186}\text{ReO}_4^-$  menjadi radiofarmaka  $^{186}\text{Re-M41S-NH}_2$ . Adanya gugus amine ini akan menghasilkan ikatan *chemisorption* yang terjadi dengan ion  $^{186}\text{ReO}_4^-$  menjadi sangat efektif dan mempunyai sifat yang stabil dalam pelarut, sehingga sediaan  $^{186}\text{Re-MH}_4\text{1S}$  diharapkan akan cukup stabil di dalam membran synovial.

Kemurnian radiokimia suatu radiofarmaka harus memenuhi persyaratan sebesar >90% [23]. Pengujian kemurnian radiokimia radiofarmaka  $^{186}\text{Re-M41S-NH}_2$  dilakukan dengan menggunakan dua sistem yaitu Whatman 3MM dengan NaCl, dalam sistem ini pengotor dalam bentuk  $^{186}\text{ReO}_2$  akan tetap tinggal di batas awal ( $R_f=0$ ) dan sistem kertas TLC-SG dengan eluen aseton dimana dengan sistem ini  $^{186}\text{ReO}_4^-$  akan bermigrasi ke batas akhir ( $R_f = 0,8-1,0$ ). Larutan  $^{186}\text{Re-M41S-NH}_2$  berupa partikel sehingga dalam kedua sistem kromatografi larutan  $^{186}\text{Re-M41S-NH}_2$  akan tetap tinggal di batas awal ( $R_f=0$ ). Hasil penandaan secara langsung menunjukkan bahwa  $^{186}\text{Re-M41S-NH}_2$  memiliki kemurnian radiokimia yang tinggi, yaitu sebesar 92,66% dengan pengotor  $^{186}\text{ReO}_4^-$  sebesar 7,34% menggunakan sistem TLC-SG/Aseton (Gambar 1). Sedangkan hasil penandaan menggunakan sistem Whatman 3MM/NaCl menunjukkan kemurnian radiokimia 92,13% dengan pengotor  $^{186}\text{ReO}_4^-$  sebesar 7,87% (Gambar 2). M41S-NH<sub>2</sub> merupakan nanomaterial berpori yang tidak larut namun dapat terdistribusi secara merata dalam pelarut air sehingga merupakan radiofarmaka berbentuk koloid yang memang tidak dapat memisahkan pengotor dalam bentuk  $\text{ReO}_2$  sama seperti halnya  $\text{TcO}_2$  pada  $^{99\text{m}}\text{Tc-Albumin HSA}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}$  dan  $^{99\text{m}}\text{Tc-microcoloid}$  [23]. Oleh sebab itu dalam penentuan kemurnian radiokimia persentase pengotor yang diperhitungkan hanya pengotor  $^{186}\text{ReO}_4^-$  [24-26]



Gambar 1. Hasil kromatogram radiofarmaka  $^{186}\text{Re-M41S-NH}_2$  pada TLC-SG/Aseton



**Gambar 2.** Hasil kromatogram radiofarmaka  $^{186}\text{Re-M41S-NH}_2$  pada Whatman 3 MM /NaCl

Sebagaimana obat umumnya, radiofarmaka yang masuk ke dalam tubuh, selain akan mengalami fase farmakokinetika melalui proses absorpsi, distribusi, metabolisme dan eliminasi, juga mengalami fase farmakodinamika yang melibatkan interaksi radiofarmaka dengan target tertentu seperti reseptor, transporter, enzim dan sebagainya [22]. Studi *in vivo* radiofarmaka dilakukan dengan cara uji biodistribusi untuk menentukan akumulasi radiofarmaka pada organ target dan pola penyebaran radiofarmaka di organ lainnya dalam tubuh. Dalam uji biodistribusi radiofarmaka untuk radiosinovektomi, partikel radiofarmaka akan disuntikkan secara intra articular ke dalam ruang persendian pada lutut hewan model dimana radiofarmaka ini harus tetap stabil berada dalam ruang persendian dan memiliki waktu retensi yang cukup lama di organ target, sehingga tujuan terapi dapat tercapai.

Renium berada dalam 1 golongan dengan teknesium di dalam sistem periodic sehingga kedua senyawa ini memiliki sifat kimia yang mirip. Penelitian pendahuluan stabilitas senyawa bertanda  $^{99m}\text{Tc-M41S-NH}_2$  secara *in vitro* yang diamati pada temperatur kamar memperlihatkan senyawa bertanda  $^{99m}\text{Tc-M41S-NH}_2$  memiliki kemurnian radiokimia >95% hingga 4 jam dan kemurnian radiokimia pada 24 jam adalah sebesar 92,24% [11]. Hal ini menunjukkan bahwa kemungkinan senyawa bertanda  $^{186}\text{Re-M41S-NH}_2$  memiliki stabilitas yang baik sama seperti senyawa bertanda  $^{99m}\text{Tc-M41S-NH}_2$  pada suhu kamar. Untuk menilai stabilitas radiofarmaka  $^{186}\text{Re-M41S-NH}_2$  pada organ target dan pola biodistribusinya di organ lainnya, disajikan data biodistribusi radiofarmaka  $^{186}\text{Re-M41S-NH}_2$  pada Tabel 1. Radiofarmaka  $^{186}\text{Re-M41S-NH}_2$  memperlihatkan hasil perhitungan persentase penimbunan radioaktivitas di organ target yaitu rongga sendi sebesar 96,80% ID, angka ini menunjukkan bahwa partikel radiofarmaka  $^{186}\text{Re-M41S-NH}_2$  cukup stabil dalam ruang persendian pada 3 jam pasca injeksi. Pada 24 jam pasca injeksi, akumulasi radioaktivitas  $^{186}\text{Re-M41S-NH}_2$  hanya tersisa 52,37% ID di rongga sendi. Akumulasi radioaktivitas pada organ target yang menurun drastis kemungkinan disebabkan radiofarmaka keluar dari lokasi bekas penyuntikan di daerah rongga sinovial dan tersebar di daerah sendi [4], karena tidak ditemukan kenaikan akumulasi di organ hati dan ginjal yang mengindikasikan adanya kebocoran dan *up take* yang disebabkan adanya radiofarmaka yang masuk melalui kelenjar getah bening. Untuk memastikan hal ini harus dilakukan studi lanjutan untuk mengetahui persentase radioaktivitas  $^{186}\text{Re-M41S-NH}_2$  yang telah dieksresikan melalui urin dan studi pencitraan  $^{186}\text{Re-M41S-NH}_2$  menggunakan kamera gamma. Pada 24 jam pasca injeksi hanya ditemukan akumulasi radioaktivitas sebesar 0,04 % ID di kelenjar getah bening, akumulasi yang cukup kecil tersebut menunjukkan bahwa ukuran partikel diameter pori  $^{186}\text{Re-M41S-NH}_2$  yang seragam ~3 nm ideal dan tidak menyebabkan kebocoran dan perembesan ke kelenjar getah bening [27].

Stabilitas radiofarmaka  $^{186}\text{Re-M41S-NH}_2$  dapat juga dilihat dengan menghitung akumulasinya di organ-organ non target. Jika ada kebocoran dari rongga sendi, radiofarmaka berbentuk partikel akan terakumulasi pada sistem retikuloendotelial karena berat molekul yang besar, sehingga apabila radiofarmaka  $^{186}\text{Re-M41S-NH}_2$  masuk ke dalam saluran darah akan terakumulasi di limpa dan hati yang merupakan dua organ utama sistem retikuloendotelial. Akumulasi radiofarmaka  $^{186}\text{Re-M41S-NH}_2$  yang sangat sedikit di organ hati pada 3 dan 24 jam

pasca injeksi (0,02 % ID dan 0,33 % ID) dan di limpa pada 3 dan 24 jam pasca injeksi (0,02 % ID dan 0,30 % ID) mengindikasikan tidak ada kompleks radiofarmaka yang keluar dari rongga sendi sinovial. Radiofarmaka  $^{186}\text{Re-M41S-NH}_2$  merupakan nanomaterial M41S-NH<sub>2</sub> yang disintesis membentuk ikatan kovalen dengan radioisotop  $^{186}\text{ReO}_4^-$ . Radioisotop  $^{186}\text{ReO}_4^-$  yang bertanda partikel akan membentuk kompleks yang stabil, sehingga apabila terurai akan menjadi  $\text{ReO}_4^-$ , dimana  $\text{ReO}_4^-$  akan terakumulasi di organ lambung. Data dari hasil uji biodistribusi memperlihatkan akumulasi radioaktivitas  $^{186}\text{Re-M41S-NH}_2$  dilambung adalah sebesar 0,05% dan 0,14% (% ID) pada 3 dan 24 jam pasca injeksi yang menunjukkan radiofarmaka tersebut stabil secara *in vivo*. Data - data ini sesuai dengan beberapa partikel yang ditandai oleh radioisotop  $^{188}\text{Re}$  untuk radiosinovetomi [24-26].

**Tabel 1.** Biodistribusi radiofarmaka  $^{186}\text{Re-M41S-NH}_2$  pada tikus *Sprague Dawley* (% ID)

organ	waktu pasca injeksi	
	3 jam	24 jam
Otot	0,01 ± 0,00	0,01±0,00
Tulang	0,02 ± 0,00	0,07 ± 0,09
Darah	0,02 ± 0,00	0,04 ± 0,04
Usus	0,02 ± 0,00	0,02 ± 0,01
Hati	0,02 ± 0,01	0,33 ± 0,55
Limpa	0,02 ± 0,00	0,30 ±0,49
Ginjal	0,20 ± 0,00	0,12 ±0,03
Jantung	0,01 ± 0,00	0,02 ±0,02
Paru-paru	0,02 ± 0,01	0,10 ±0,15
Lambung	0,05 ± 0,01	0,14 ±0,21
Rongga sendi	96,80 ± 3,92	52,37 ±13,13
Kelenjar getah bening		0,04 ±0,04
Urin		6,11 ±0,54
% Leakage	0,40	7,28

Hingga saat ini masalah utama penggunaan radiofarmaka bertanda partikel/koloid dalam terapi radiosinovetomi adalah adanya kebocoran (*leakage*) yang cukup besar dari radiofarmaka yang disuntikkan dimana ditemukan akumulasi yang tinggi di organ non target. Kebocoran ekstraartikular (*extra-articular leakage*) dihitung sebagai jumlah dari akumulasi radioaktivitas di organ utama ditambah radioaktivitas pada urin yang diekresi kandan radioaktivitas yang tertinggal dalam darah pada saat pembedahan. Data perhitungan kebocoran ekstraartikular radiofarmaka  $^{186}\text{Re-M41S-NH}_2$  dapat dilihat pada Tabel 1. Akumulasi yang terlihat pada urin sebesar 6,11% 24 jam pasca injeksi mengindikasikan radiofarmaka  $^{186}\text{Re-M41S-NH}_2$  cukup stabil berada di ruang sendi sinovial dimana setelah 24 jam radiofarmaka ini hanya dieksresikan dalam jumlah sedikit melalui urin. Hasil biodistribusi akan menunjukkan kategori kebocoran (*leakage*) relatif rendah yaitu sebesar 0,40% dan 7,28% pada 3 dan 24 jam pasca injeksi, hal ini menunjukkan radioaktivitas pada sekitar persendian masih tinggi [28]. Dari data ini dapat disimpulkan radiofarmaka  $^{186}\text{Re-M41S-NH}_2$  memperlihatkan radioaktivitas yang sangat rendah di semua organ non target, sehingga diharapkan radiofarmaka  $^{186}\text{Re-M41S-NH}_2$  dapat memberikan hasil terapi yang baik untuk prosedur radiosinovetomi.

## KESIMPULAN

Pola biodistribusi radiofarmaka  $^{186}\text{Re-M41S-NH}_2$  menunjukkan akumulasi yang tinggi pada rongga sendi dan relatif rendah pada organ lainnya. Hal ini menunjukkan bahwa tidak adanya kebocoran atau perembesan dari radiofarmaka  $^{186}\text{Re-M41S-NH}_2$  dari ruang sendi dan partikel M41S-NH<sub>2</sub> berpotensi sebagai nanomaterial yang dapat diaplikasikan untuk prosedur radiosinovetomi..

## UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih disampaikan kepada Kementerian Riset dan Teknologi yang telah memberikan bantuan pendanaan melalui Program Riset INSINas 2014

## DAFTAR PUSTAKA

- [1]. Karavida, A. N., "Radiation synovectomy: an effective alternative treatment for inflamed small joints", *Hippokratia*, vol.14, pp.22-27, 2010.
- [2]. Yavari et al, "Development of  $^{166}\text{Ho}$  Poly LacticAcid Microspheres for Radiosynovectomy", *J. Pharm. And Pharmacol.*, vol. 1, pp. 25-35, 2013.
- [3]. Samani et al, "Development of Sm-153 Chitosanfor Radiosynovectomy", *Iran J. Nucl. Med.*, vol.18, pp.22-31, 2010.
- [4]. Arani et al, "Preparation, quality control andbiodistribution studies of  $^{165}\text{Dy}$ -chitosan forradiosynovectomy", *Nukleonika*, vol. 56, pp.277–282, 2011.
- [5]. Yousefina et al, "Preparation and quality controlof  $^{177}\text{Lu}$ -chitosan for radiosynovectomy", *Iran J. Nucl. Med.*, vol.22, pp.1-6, 2014.
- [6]. Christina M.P, "Pembuatan MCM-48 Tercangkok Gugus Amine dari Silika Limbah Padat Geotermal untuk Penjerap  $\text{CO}_2$ ", Tesis Pasca Sarjana Prodi Teknik Kimia, MTPPL UGM, 2011.
- [7]. Wani A, Muthuswamy E, Savithra G.H, Mao G, Brock S, and Oupický D. "Surface Functionalization of Mesoporous Silica Nanoparticles Controls Loading and Release Behavior of Mitoxantrone", *Pharm Res.* [Epub ahead of print US], National Library of Medicine National Institutes of Health, 2012.
- [8]. Wuryaningsih W. P., Christina M.P., Daruwati I., "Penandaan M41S-NH<sub>2</sub> dengan Radionuklida Teknesium-99mMenggunakan Ko-ligan Pirofosfat dalam Aplikasi Radiosinovectomi", *PROCEEDING, The 2nd International Conference of the Indonesian Chemical Society*, 2013.
- [9]. Haliki N. W., Christina M.P., Daruwati I., "Penandaan M41S-NH<sub>2</sub> dengan Radionuklida Teknesium-99m: Perbandingan Metode Langsung dengan Metode Tidak Langsungdalam Aplikasi Radiosinovectomi", *Proceeding, The 2nd International Conference of the Indonesian Chemical Society*, 2013.
- [10]. Daruwati I., Christina M.P, Haliki N. W, Wuryaningsih W. P., Oekar N.K., "Effect ofEDTA and PYP as co-ligand of Radiolabeled Nanomaterial M41S-NH<sub>2</sub> forRadiosynovectomy", *Advanced Materials Research*, vol. 896, pp 687-694, 2014.
- [11]. Daruwati I, Sarah N., Iswahyudi, Lestari M., Christina M.P., Hanafiah A., "Pola Biodistribusi Nanomaterial  $^{99m}\text{Tc-M41S-NH}_2$  melaluiPenandaan Langsung Menggunakan Tikus Putih Stok *Sprague Dawley* untuk Aplikasi Radiosinovectomi", *Prosiding Seminar Nasional Teknologi Energi Nuklir*, 2015.
- [12]. N. Ahmadi, H. Yousefnia, A. Bahrami-Samani, "Preparation and Biological Evaluation of  $^{186/188}\text{Re}$ -Chitosan for Radiosynovectomy", *Intl. J. Med. Health Sci.* vol.9, no.9, 2015.
- [13]. Kraft O, Kasperek R, "Radiosynoviorthesis of small and medium joints with Rhenium-186 sulfide and Erbium-169 citrate", *World J. Nucl. Med.*, vol. 7, no.2, 2008.
- [14]. Maria Christina P., Riftanio N. Hidayat, Duyeh Setiawan, Pemisahan Rhenium dari Sasaran Wolfram-188 dengan Metode Ekstraksi Menggunakan Pelarut Metil Etil Keton, *Jurnal Forum Nuklir*, vol 10, no.1, pp 1-11, 2016
- [15]. Yunilda, "Pembuatan koloid  $^{188}\text{Rhenium-Sn}$  sebagai senyawa terapi radiosinovectomi", *J. Sains Materi Indonesia*, vol.5, pp 40-55, 2008
- [16]. Rustendi C.T., M Ramli., M Subur., "Pembuatan  $^{186}\text{Re-Sn}$  Koloid untuk TerapiRadiosinovectomi", *Jurnal Radioisotop dan Radiofarmaka*, vol.13, no.2, hal 89-96, 2010.
- [17]. Asquith DL, Miller AM, Mcinnes IB, Liew FY, "Autoimmune disease: Rheumatoid Arthritis, Animal models of rheumatoid arthritis", *Eur J. Immunol*, vol. 39, pp.1991-2058, 2009.
- [18]. Bolon et al, "Rodent preclinical models fordeveloping novel antiarthritic molecules :comparative biology and preferred methods forevaluating efficacy", *J. Biomed. Biotech.*, 2011.

- [19]. Beevart et al., "Evaluation of therapeutic targets in animal models of arthritis", *Arthritis and Rheumatism*, vol. 8, pp 2192-2205, 2010.
- [20]. O.E. Klementyeva; A.O. Malysheva; G.E. Kodina, N.A. Taratonenkova; M.V. Zhukova, "Development and preliminary biological study of radiopharmaceutical for radiosynovectomy labelled by  $^{188}\text{Re}$ ", *Nucl. Med. Biol.*, vol. 41, no.7, pp. 545-650, 2014.
- [21]. Sugiharti RJ, Halimah I, Wongso H, Christina MP, Pedomon Uji Prakinis Radiofarmaka untuk Radiosinovectomi, , Prosiding Seminar Penelitian dan Pengelolaan Perangkat Nuklir, Pusat Sains dan Teknologi Akselerator, Yogyakarta, 2015
- [22]. SAHA, GB. *Fundamentals of Nuclear Pharmacy*, Sixth Edition. Springer, New York. 2010
- [23]. Zolle, *Technetium-99m Pharmaceuticals*, Springer, Berlin Heidelberg. 2007
- [24]. Ures M.C. et al, Physico-chemical characterization and biological evaluation of  $^{188}\text{Re}$ -Rhenium colloids for radiosynovectomy, *BMC Nuclear Medicine*, 2002.
- [25]. Jeong et al., Preparation of rhenium-188-tin colloid as a radiation synovectomy agent and comparison with rhenium-188-sulfur colloid, *Applied Radiation and Isotopes*, 52 : 851-855, 2000.
- [26]. Savio E. et al,  $^{188}\text{Re}$  radiopharmaceutical for radiosynovectomy : evaluation and comparison of tin colloid, hydroxyapatite and tin ferric hydroxide macroaggregates, Physico-chemical characterization, *BMC Nuclear Medicine*, 2004.
- [27]. Knut L. Radiosynovectomy in the Therapeutic Management of Arthritis, *World Journal of Nuclear Medicine*, Vol 14, Issue 1, 2015.
- [28]. Chinol et al, Chemistry and biological behavior of Samarium-153 and Rhenium-186-labeled hydroxyapatite particles : potential radiopharmaceuticals for radiation synovectomy, *The Journal of Nuclear Medicine*, 34 : 1993.