

## PENANDAAN LIGAN ETILENDIAMINTETRAMETILEN FOSFONAT (EDTMP) DENGAN RADIONUKLIDA $^{175}\text{Yb}$

Azmairit Aziz

Pusat Teknologi Nuklir Bahan dan Radiometri – BATAN

E-mail : [azmairit@batan-bdg.go.id](mailto:azmairit@batan-bdg.go.id)

### ABSTRAK

**PENANDAAN LIGAN ETILENDIAMINTETRAMETILEN FOSFONAT (EDTMP) DENGAN RADIONUKLIDA  $^{175}\text{Yb}$ .** Iterbium-175 ( $^{175}\text{Yb}$ ) merupakan salah satu radioisotop yang dapat digunakan untuk terapi karena merupakan pemancar- $\beta$  ( $T_{1/2} = 4,2$  hari dengan  $E_{\beta}(\text{maks})$  sebesar 480 keV). Di samping itu, radioisotop tersebut juga memancarkan sinar- $\gamma$  dengan energi yang cukup ideal untuk penyidikan (imaging) selama terapi berlangsung (113 keV (1,9%), 282 keV(3,1%) dan 396 keV (6,5%)). Ligan EDTMP dapat ditandai dengan radionuklida  $^{175}\text{Yb}$  sebagai radiofarmaka alternatif untuk penghilang rasa sakit (paliatif) akibat metastase kanker ke tulang. Telah dilakukan penandaan ligan etilendiamintetrametilen fosfonat (EDTMP) dengan radionuklida  $^{175}\text{Yb}$ . Untuk mendapatkan radiofarmaka  $^{175}\text{Yb}$ -EDTMP dengan efisiensi penandaan yang tinggi, maka dilakukan variasi beberapa parameter yang berpengaruh dalam reaksi penandaan, yaitu jumlah ligan EDTMP, pH penandaan, waktu inkubasi dan jumlah larutan  $^{175}\text{Yb}$ . Radiofarmaka  $^{175}\text{Yb}$ -EDTMP yang diperoleh ditentukan efisiensi penandaan melalui pemeriksaan kemurnian radiokimianya dengan cara kromatografi kertas dan elektroforesis kertas. Kondisi optimum penandaan diperoleh pada pH 7 dengan jumlah ligan EDTMP sebanyak 4 mg, larutan  $^{175}\text{Yb}$  sebanyak 100  $\mu\text{L}$  (105  $\mu\text{g}$  setara dengan 0,6  $\mu\text{mol}$ ) dan waktu inkubasi selama 30 menit pada temperatur kamar. Kompleks yang terbentuk memberikan efisiensi penandaan maksimum sebesar  $98,81 \pm 0,15\%$ . Berdasarkan hasil yang diperoleh, ligan EDTMP dapat ditandai dengan radionuklida  $^{175}\text{Yb}$  dengan efisiensi penandaan yang tinggi (di atas 95%).

**Kata kunci:** radionuklida, iterbium-175 ( $^{175}\text{Yb}$ ), etilendiamintetrametilen fosfonat (EDTMP), terapi, paliatif.

### ABSTRACT

**LABELLING OF ETHYLENEDIAMINETETRAMETHYLENE PHOSPHONIC ACID (EDTMP) WITH  $^{175}\text{Yb}$ .** Ytterbium-175 ( $^{175}\text{Yb}$ ) is one of radioisotopes that can be used for therapy due to its  $\beta$ -particle emission ( $T_{1/2} = 4.2$  d ,  $E_{\beta}(\text{max}) = 480$  keV). Beside that, this radioisotope also emits  $\gamma$ -rays of 113 keV (1.9%), 282 keV (3.1%) and 396 keV (6.5%) which are suitable energy for imaging as long as therapeutic applications. EDTMP could be labeled with radionuclide of  $^{175}\text{Yb}$  as an alternative radiopharmaceutical for bone pain palliation due to bone metastases. Labeling of ethylenediaminetetramethylenephosphonic acid with  $^{175}\text{Yb}$  has been studied. Various influential parameters in labeling conditions i.e. the amount of EDTMP ligand, the pH of labeling, incubation time and the amount of  $^{175}\text{Yb}$  solution were studied in order to obtain high labeling efficiency of  $^{175}\text{Yb}$ -EDTMP. The labeling efficiency was obtained by radiochemical purity that was determined by paper chromatography and paper electrophoresis techniques. The optimum labeling condition was obtained at pH 7, 4 mg of EDTMP ligand, 100  $\mu\text{L}$  (105  $\mu\text{g}$ ; 0.6  $\mu\text{mol}$ ) of  $^{175}\text{Yb}$  solution and 30 minutes incubation time at room temperature. The complex formed was gave maximum labeling efficiency of  $98.81 \pm 0.15\%$ . Owing to the results, EDTMP ligand can be labeled with  $^{175}\text{Yb}$  radionuclide with labeling efficiency more than 95%.

**Key words:** radionuclide, ytterbium-175 ( $^{175}\text{Yb}$ ), ethylenediaminetetramethylene phosphonic acid (EDTMP), therapy, palliative.

## 1. PENDAHULUAN

Kebanyakan pasien yang menderita kanker payudara, kanker prostat dan kanker paru-paru mempunyai kecenderungan untuk menderita metastase kanker ke tulang. Kanker ini dapat menyebabkan rasa nyeri yang sangat kuat sehingga dapat menurunkan kualitas hidup pasien (1-4).

Radiofarmaka untuk keperluan terapi yang ditandai dengan radioisotop pemancar- $\beta$ , seperti  $^{89}\text{SrCl}_2$ ,  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ ,  $^{186}\text{Re-HEDP}$ ,  $^{117\text{m}}\text{Sn-DTPA}$ ,  $^{166}\text{Ho-EDTMP}$  dan  $^{177}\text{Lu-EDTMP}$  sudah digunakan di bidang kedokteran nuklir sebagai radiofarmaka penghilang rasa sakit akibat metastase kanker ke tulang (4-10). Akan tetapi, beberapa radiofarmaka untuk metastase kanker ke tulang tersebut mulai ditinggalkan oleh bidang kedokteran nuklir karena energi partikel- $\beta$  yang dimiliki oleh radionuklida pembentuk radiofarmaka tersebut cukup besar seperti pada  $^{89}\text{SrCl}_3$  dan  $^{166}\text{Ho-EDTMP}$ , di mana kedua radionuklida tersebut masing-masing memiliki  $E_{\beta}$  maksimum sebesar 1,49 dan 1,85 MeV. Energi partikel- $\beta$  yang cukup besar ini dapat memberikan dosis yang tinggi pada sumsum tulang, sehingga dapat menekan pembentukan sel-sel darah (1,11-13).

Iterbium-175 ( $^{175}\text{Yb}$ ) merupakan salah satu radioisotop unsur iterbium (golongan lantanida) yang dapat digunakan untuk terapi karena merupakan pemancar- $\beta$  ( $t_{1/2} = 4,2$  hari,  $E_{\beta(\text{maks})} = 480$  keV). Di samping itu, radioisotop tersebut juga memancarkan sinar- $\gamma$  dengan energi yang cocok untuk penyidikan (*imaging*) selama terapi berlangsung ( $E_{\gamma} = 113$  keV (1,9%), 282 keV

(3,1%) dan 396 keV (6,5%)). Sehingga berdasarkan sifat radionuklida tersebut,  $^{175}\text{Yb}$  dapat digunakan sebagai radioisotop alternatif penghilang rasa sakit akibat metastase kanker ke tulang (7). Pada penelitian terdahulu telah berhasil dilakukan pembuatan dan uji kualitas radioisotop iterbium-175 ( $^{175}\text{Yb}$ ) untuk terapi melalui reaksi inti ( $n,\gamma$ ) di reaktor TRIGA 2000 Bandung (14).

Ligan etilendiamintetrametilen fosfonat (EDTMP) merupakan senyawa turunan fosfonat dengan struktur dasar P-C-N-C-P dan memungkinkan untuk ditandai dengan radionuklida  $^{175}\text{Yb}$  menghasilkan radiofarmaka  $^{175}\text{Yb-EDTMP}$ . Radiofarmaka tersebut dapat digunakan sebagai radiofarmaka alternatif penghilang rasa sakit (paliatif) akibat metastase kanker ke tulang (13). Dalam makalah ini dikemukakan penentuan kondisi optimum dalam penandaan ligan etilendiaminterametilen fosfonat dengan radionuklida  $^{175}\text{Yb}$ . Untuk mendapatkan radiofarmaka  $^{175}\text{Yb-EDTMP}$  dengan efisiensi penandaan yang tinggi, maka dilakukan variasi beberapa parameter yang berpengaruh dalam reaksi penandaan, yaitu jumlah ligan EDTMP, pH penandaan, waktu inkubasi dan jumlah mol larutan  $^{175}\text{Yb}$ . Radiofarmaka  $^{175}\text{Yb-EDTMP}$  yang diperoleh ditentukan efisiensi penandaan melalui pemeriksaan kemurnian radiokimianya dengan berbagai sistem kromatografi.

## 2. BAHAN DAN TATA KERJA

### 2.1. Bahan dan peralatan

Iterbium oksida ( $\text{Yb}_2\text{O}_3$ ) alam, asam klorida, natrium hidroksida, natrium bikarbonat, dinatrium hidrogen fosfat, asam

asetat, aseton, etilendiamintetra asetat (EDTA) serta pereaksi-pereaksi lain buatan E.Merck. Ligan etilendiamintetrametilen-fosfonat buatan TCI. Akuabides steril dan NaCl fisiologis steril (0,9%) buatan IPHA. Kertas kromatografi Whatman 3MM dan TLC SG 60.

Peralatan yang digunakan terdiri dari seperangkat alat kromatografi lapisan tipis dan kromatografi kertas, pencacah- $\beta$  Geiger Muller, peralatan gelas, alat pemanas (Nuova), dose calibrator dan seperangkat alat elektroforesis kertas (Bijou-ADCO).

## 2.2. Tata Kerja

### 2.2.1. Iradiasi iterbium oksida ( $\text{Yb}_2\text{O}_3$ )

Sebanyak 6 mg serbuk  $\text{Yb}_2\text{O}_3$  dimasukkan ke dalam tabung kuarsa, lalu ditutup dengan cara pengelasan. Tabung kuarsa dimasukkan ke dalam *inner capsule* yang terbuat dari bahan *aluminium nuclear grade*, lalu ditutup dengan cara pengelasan. Uji kebocoran dilakukan terhadap *inner capsule* dengan metode gelembung dalam media air sampai tekanan 30 inci Hg. Setelah lolos uji kebocoran, kemudian *inner capsule* dimasukkan ke dalam *outer capsule* untuk diiradiasi. Iradiasi dilakukan di RSG-GA Siwabessy Serpong selama  $\pm 11$  hari pada posisi iradiasi CIP dengan fluks neutron termal sebesar  $1,12 \times 10^{14} \text{ n.cm}^{-2}\text{det}^{-1}$

### 2.2.2. Preparasi larutan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$

Sebanyak 6 mg serbuk  $^{175}\text{Yb}_2\text{O}_3$  hasil iradiasi dimasukkan ke dalam gelas piala 100 mL, lalu dilarutkan dalam 5 mL larutan HCl 0,1 N sambil dipanaskan perlahan-lahan sampai hampir kering. Kemudian

dilarutkan kembali dalam 5 mL akuabides steril sambil dipanaskan perlahan-lahan sampai hampir kering. Proses tersebut dilakukan berulang-ulang sampai diperoleh larutan  $^{175}\text{YbCl}_3$  yang memiliki pH~7 dengan volume 5 mL. Radioaktivitas larutan  $^{175}\text{YbCl}_3$  diukur dengan alat *dose calibrator*.

### 2.2.3. Penentuan kondisi optimum preparasi senyawa bertanda $^{175}\text{Yb-EDTMP}$

Untuk mendapatkan senyawa bertanda  $^{175}\text{Yb-EDTMP}$  dengan efisiensi penandaan yang tinggi, dilakukan variasi beberapa parameter yang berpengaruh dalam reaksi penandaan, yaitu jumlah ligan EDTMP (2, 4, 8 dan 16 mg); pH penandaan (2, 4, 6, 7 dan 8); waktu inkubasi pada temperatur kamar (0, 15, 30, 45 dan 60 menit); dan jumlah larutan  $^{175}\text{Yb}$  (0,3 ; 0,6 ; 0,9 dan 1,2  $\mu\text{mol}$ ).

### 2.2.4. Preparasi senyawa bertanda $^{175}\text{Yb-EDTMP}$

Sebanyak 4 mg ligan EDTMP dilarutkan dalam 0,4 ml larutan  $\text{NaHCO}_3$  0,5 M (pH 9), lalu ditambahkan sebanyak 0,5 mL larutan NaCl fisiologis (0,9%) dan 0,1 ml larutan  $^{175}\text{YbCl}_3$ . Kemudian pH ditepatkan ke 7 dengan penambahan larutan HCl 1 N atau NaOH 1 N. Larutan diinkubasi selama 30 menit pada temperatur kamar, kemudian ditentukan kemurnian radiokimianya dengan metode kromatografi lapisan tipis, kromatografi kertas dan elektroforesis kertas.

### 2.2.5 Pemeriksaan kemurnian radiokimia senyawa bertanda $^{175}\text{Yb-EDTMP}$

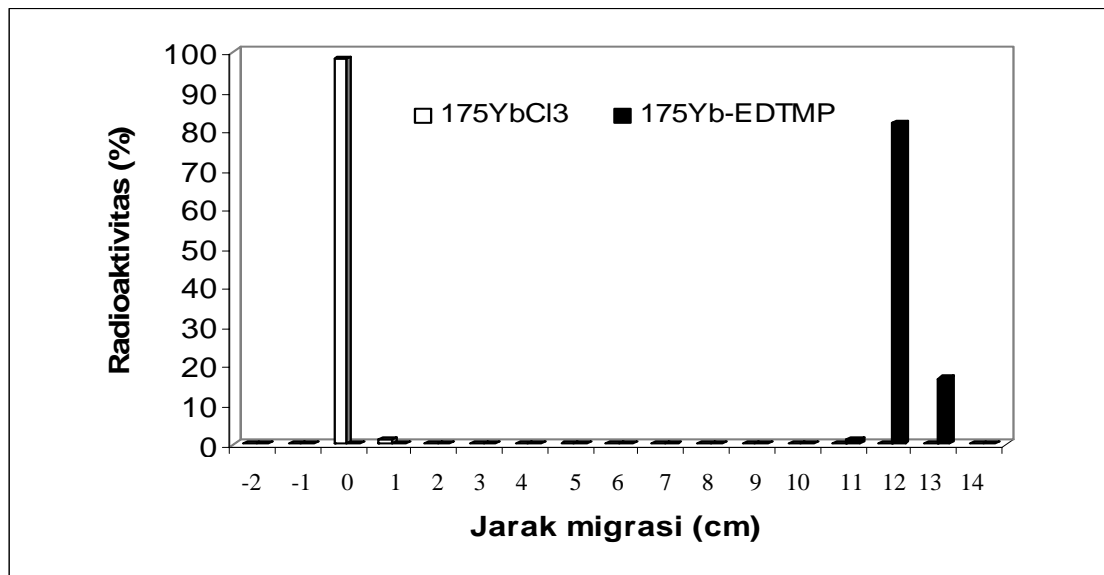
Kemurnian radiokimia senyawa  $^{175}\text{Yb-EDTMP}$  ditentukan dengan metode kromatografi lapisan tipis (KLT) dengan menggunakan pelat silika gel 60 (2 x 10 cm) sebagai fase diam dan aseton sebagai fase gerak. Metode kromatografi kertas dilakukan dengan menggunakan kertas Whatman 3 MM (2 x 17 cm) sebagai fase diam dan asam asetat 50%, NaCl fisiologis (0,9%), aseton, EDTA 1 mM sebagai fase gerak. Metode elektroforesis kertas dilakukan dengan menggunakan pelat pendukung kertas kromatografi Whatman 3 MM (2 x 38 cm) dan larutan  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  0,025 M pH 7,5 sebagai larutan elektrolitnya, di mana pemisahan dilakukan selama 1 jam pada tegangan 300 Volt. Kemudian kertas kromatografi dan kertas elektroforesis dikeringkan, dipotong-potong sepanjang 1 cm dan dicacah dengan alat pencacah Geiger Muller.

### 3. HASIL DAN PEMBAHASAN

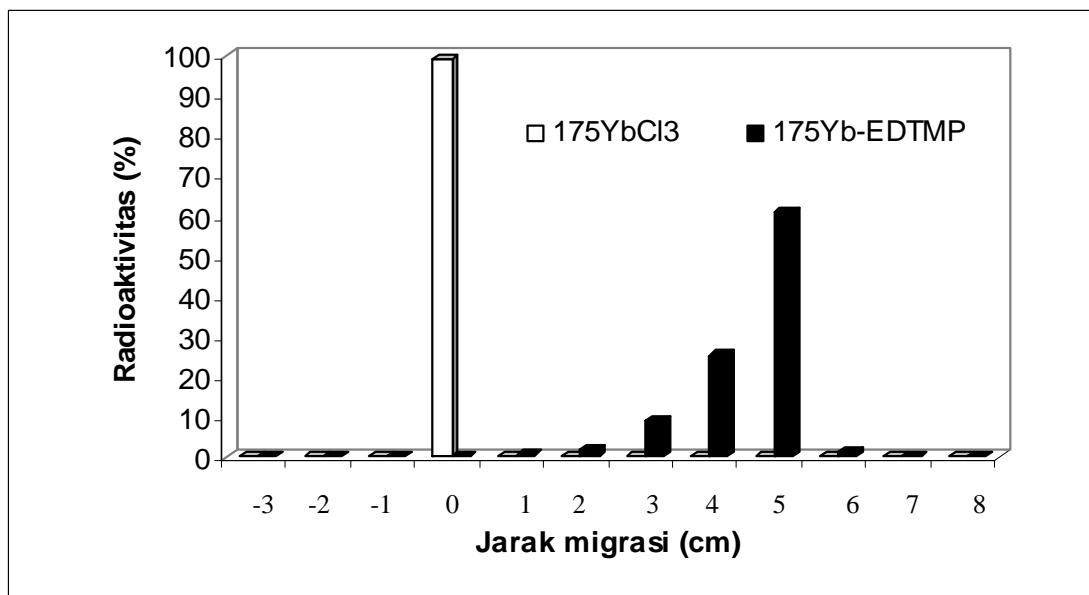
Larutan  $^{175}\text{YbCl}_3$  yang diperoleh dari hasil iradiasi iterbium oksida ( $\text{Yb}_2\text{O}_3$ ) alam sebanyak 6 mg di RSG Serpong, kemudian setelah dilarutkan dalam 5 mL larutan HCl 0,1N sambil dipanaskan perlahan-lahan sampai agak kering serta dilarutkan kembali dalam 5 mL akuabides steril mempunyai pH ~7. Berdasarkan pengamatan secara visual, larutan tersebut terlihat jernih. Hasil analisis kromatografi kertas menggunakan kertas kromatografi Whatman 3 MM (2x17 cm) sebagai fase diam dan NaCl fisiologis (0,9%) sebagai fase gerak, menunjukkan bahwa radioisotop  $^{175}\text{Yb}$  yang diperoleh berada dalam bentuk senyawa tunggal yaitu  $^{175}\text{YbCl}_3$ , di mana senyawa  $^{175}\text{YbCl}_3$  tetap berada pada titik nol ( $R_f = 0$ ). Nilai  $R_f$  senyawa kompleks / radiofarmaka  $^{175}\text{Yb-EDTMP}$  dan pengotor radiokimia ( $^{175}\text{YbCl}_3$ ) pada berbagai sistem kromatografi dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1 . Nilai  $R_f$  senyawa kompleks / radiofarmaka  $^{175}\text{Yb-EDTMP}$  dengan berbagai sistem kromatografi kertas dan kromatografi lapisan tipis.

No.	Sistem kromatografi		Rf		Waktu elusi (menit)	Keterangan
	Fase diam	Fase gerak	$^{175}\text{Yb-EDTMP}$	$^{175}\text{YbCl}_3$		
1.	TLC SG 60 (2x10 cm)	Aseton	0	0	30	tidak dapat digunakan
2.	Whatman 3 MM (2x17 cm)	Aseton	0	0	35	tidak dapat digunakan
3.	Whatman 3 MM (2x17 cm)	NaCl fis	0,8 – 0,9	0	60	dapat digunakan
4.	Whatman 3 MM (2x17 cm)	Asam asetat 50%	0	0,8 – 0,9	90	dapat digunakan
5.	Whatman 3 MM (2x17 cm)	EDTA 1 mM	0,9 – 1,0	0,9 – 1,0	60	tidak dapat digunakan



Gambar 1. Hasil analisis kromatografi kertas senyawa kompleks  $^{175}\text{Yb-EDTMP}$  dan senyawa  $^{175}\text{YbCl}_3$  dengan menggunakan kertas kromatografi Whatman 3 MM sebagai fase diam dan NaCl fisiologis sebagai fase gerak.



Gambar 2. Hasil elektroforesis kertas senyawa kompleks  $^{175}\text{Yb-EDTMP}$  dan senyawa  $^{175}\text{YbCl}_3$

Pada Tabel 1 terlihat bahwa sistem kromatografi nomor 1, 2 dan 5 tidak dapat digunakan karena tidak dapat memisahkan dengan baik senyawa kompleks  $^{175}\text{Yb-EDTMP}$  dari senyawa  $^{175}\text{YbCl}_3$ . Pada sistem kromatografi nomor 1 dan 2, kedua senyawa tersebut tetap berada pada titik nol ( $R_f = 0$ ).

Akan tetapi, pada sistem kromatografi nomor 5, kedua senyawa tersebut bergerak ke arah aliran fase gerak dengan  $R_f=0,9 - 1$ . Pada sistem kromatografi nomor 3 dan 4, senyawa kompleks  $^{175}\text{Yb-EDTMP}$  dapat dipisahkan dengan baik dari senyawa  $^{175}\text{YbCl}_3$ . Pada sistem kromatografi nomor 3,

senyawa  $^{175}\text{YbCl}_3$  tetap berada pada titik nol ( $R_f = 0$ ), sedangkan senyawa kompleks  $^{175}\text{Yb-EDTMP}$  bergerak ke arah aliran fase gerak dengan  $R_f = 0,8 - 0,9$ .

Pada sistem kromatografi nomor 4, senyawa kompleks  $^{175}\text{Yb-EDTMP}$  tetap berada pada titik nol ( $R_f = 0$ ), sedangkan senyawa  $^{175}\text{YbCl}_3$  bergerak ke arah aliran fase gerak dengan  $R_f = 0,8 - 0,9$ .

Berdasarkan hasil analisis kromatografi pada kedua sistem kromatografi di atas, maka kedua sistem kromatografi tersebut dapat digunakan untuk memisahkan senyawa kompleks  $^{175}\text{Yb-EDTMP}$  dari pengotor radiokimianya ( $^{175}\text{YbCl}_3$ ) dengan waktu elusi masing-masing selama 60 dan 90 menit.

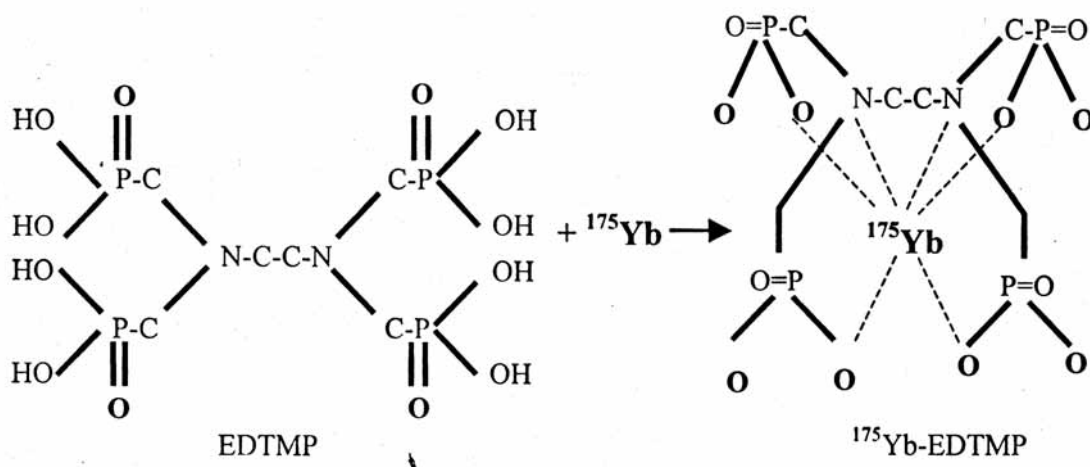
Gambar 1 memperlihatkan hasil analisis kromatografi kertas senyawa kompleks  $^{175}\text{Yb-EDTMP}$  dan senyawa  $^{175}\text{YbCl}_3$  dengan menggunakan fase gerak NaCl fisiologis. Hasil analisis metode elektroforesis kertas menggunakan pelat pendukung kertas kromatografi Whatman 3 MM (2x38 cm) dan larutan  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  0,025

M pH 7,5 sebagai larutan elektrolitnya diperoleh senyawa  $^{175}\text{YbCl}_3$  tidak bermuatan dan tetap berada pada titik nol ( $R_f = 0$ ), sedangkan senyawa kompleks  $^{175}\text{Yb-EDTMP}$  bergerak ke arah anoda yang menunjukkan bahwa senyawa kompleks  $^{175}\text{Yb-EDTMP}$  tersebut bermuatan negatif dengan  $R_f = 0,3$ .

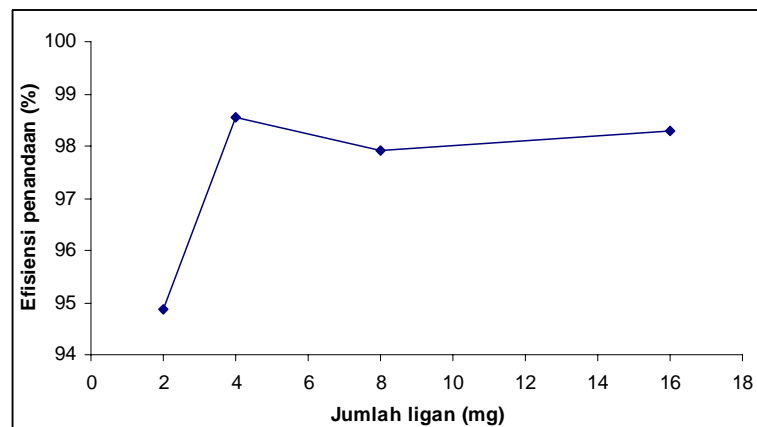
Gambar 2 memperlihatkan hasil elektroforesis kertas senyawa kompleks  $^{175}\text{Yb-EDTMP}$  dan senyawa  $^{175}\text{YbCl}_3$ . Hasil analisis kromatografi kertas dan elektroforesis kertas digunakan untuk menentukan kemurnian radiokimia senyawa kompleks  $^{175}\text{Yb-EDTMP}$ .

Reaksi yang terjadi pada proses penandaan ligan EDTMP dengan radionuklida  $^{175}\text{Yb}$  adalah melalui reaksi seperti pada Gambar 3.

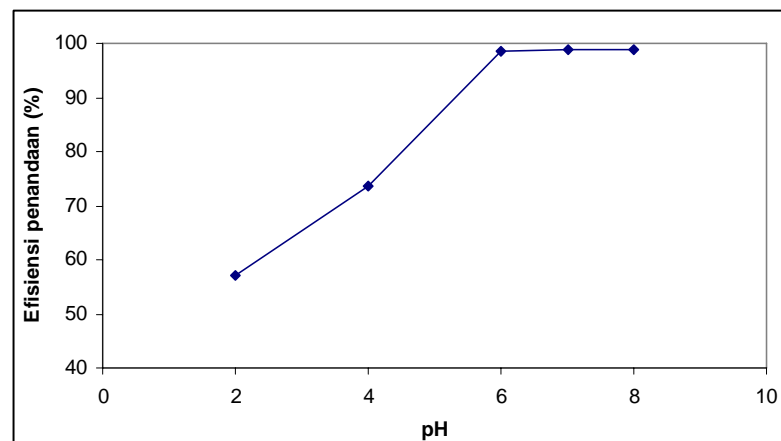
Untuk mendapatkan kondisi optimum penandaan radiofarmaka  $^{175}\text{Yb-EDTMP}$ , pertama-tama dilakukan dengan cara memvariasikan jumlah ligan EDTMP. Efisiensi penandaan ditentukan dengan melihat kemurnian radiokimianya.



Gambar 3. Reaksi pembentukan senyawa kompleks  $^{175}\text{Yb-EDTMP}$ .



Gambar 4 . Pengaruh jumlah ligan terhadap efisiensi penandaan radiofarmaka  $^{175}\text{Yb}$ -EDTMP. Keterangan : pH = 7,  $t_{\text{inkubasi}}$  = 30 menit pada temperatur kamar, larutan  $^{175}\text{Yb}$  = 105  $\mu\text{g}$  (100  $\mu\text{L}$  ; 0,6  $\mu\text{mol}$ ).



Gambar 5 . Pengaruh pH terhadap efisiensi penandaan radiofarmaka  $^{175}\text{Yb}$ -EDTMP. Keterangan: EDTMP = 4 mg,  $t_{\text{inkubasi}}$  = 30 menit pada temperatur kamar, larutan  $^{175}\text{Yb}$  = 105  $\mu\text{g}$  (100  $\mu\text{L}$  ; 0,6  $\mu\text{mol}$ ).

Gambar 4 memperlihatkan pengaruh jumlah ligan EDTMP (2, 4, 8 dan 16 mg) terhadap efisiensi penandaan  $^{175}\text{Yb}$ -EDTMP. Dari hasil percobaan terlihat bahwa penggunaan bahan ligan sebanyak 2 mg diperoleh efisiensi penandaan yang masih rendah (< 95%), yaitu sebesar 94,88%. Penggunaan jumlah ligan EDTMP sebanyak 4 mg, maka efisiensi penandaan yang diperoleh cukup tinggi, yaitu sebesar 98% (di atas 95%), sehingga memenuhi syarat untuk penggunaan di bidang kedokteran nuklir. Semakin bertambah jumlah ligan EDTMP

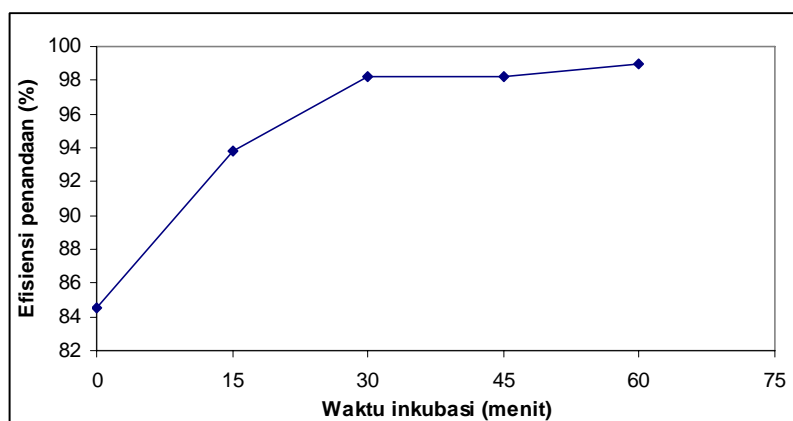
yang digunakan, maka efisiensi penandaan yang diperoleh tidak memberikan perbedaan yang signifikan, yaitu masih sekitar 98%. Mengingat segi ekonomis penggunaan bahan ligan, maka dalam penelitian ini penggunaan ligan EDTMP sebanyak 4 mg dinyatakan sebagai kondisi optimum reaksi dengan efisiensi penandaan sebesar 98,55  $\pm$  0,59%.

Dalam preparasi radiofarmaka  $^{175}\text{Yb}$ -EDTMP, pH merupakan faktor yang sangat penting. Pada Gambar 3 terlihat bahwa molekul EDTMP memiliki sepuluh sisi basa,

yaitu delapan buah berasal dari atom oksigen gugus fosfonat dan 2 buah berasal dari atom nitrogen. Pada suasana asam, sisi basa tersebut menjadi kurang reaktif bertindak sebagai donor elektron untuk berikatan dengan ion logam membentuk ikatan koordinasi, sehingga efisiensi pembentukan kompleks menjadi rendah. Semakin tinggi tingkat keasaman (pH semakin rendah), maka reaktivitas sisi basa molekul EDTMP berkurang. Hal ini terbukti pada hasil yang diperoleh. Gambar 5 memperlihatkan pengaruh pH (2, 4, 6, 7, dan 8) terhadap efisiensi penandaan radiofarmaka  $^{175}\text{Yb-EDTMP}$ . Pada Gambar 5 terlihat bahwa efisiensi penandaan yang tinggi diperoleh pada pH 6, yaitu sebesar 98%.

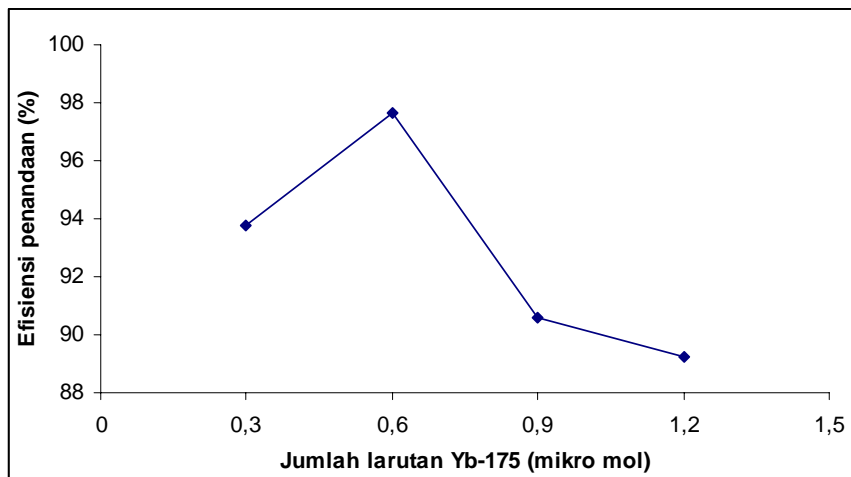
Semakin meningkatnya pH reaksi, tidak memberikan perbedaan yang signifikan terhadap efisiensi penandaan yaitu masih sekitar 98%. Efisiensi penandaan akan menurun dengan semakin menurunnya pH reaksi. Hal ini dapat terlihat dari hasil penandaan yang dilakukan dalam suasana pH 4 yang memberikan efisiensi penandaan yang lebih rendah, yaitu sebesar 73%. Mengingat campuran reaksi hasil penandaan yang

diperoleh mempunyai pH  $\sim 7$ , maka pada pH 7 tersebut dinyatakan sebagai kondisi optimum reaksi dengan efisiensi penandaan sebesar  $98,81 \pm 0,15\%$ . Hal ini selain dapat mempermudah dalam proses penandaan, senyawa  $^{175}\text{Yb-EDTMP}$  yang diperoleh mempunyai pH netral yang mendekati pH darah. Pengaruh waktu inkubasi (0, 15, 30, 45 dan 60 menit) terhadap efisiensi penandaan radiofarmaka  $^{175}\text{Yb-EDTMP}$  ditunjukkan pada Gambar 6. Dari hasil percobaan terlihat bahwa dengan bertambahnya waktu inkubasi dari 0 sampai 15 menit, maka efisiensi penandaan yang diperoleh mengalami kenaikan yang signifikan yaitu dari 84% menjadi 93%. Akan tetapi, efisiensi penandaan yang diperoleh masih lebih kecil dari 95%, sehingga belum memenuhi syarat sebagai radiofarmaka untuk terapi (15-17). Pada waktu inkubasi 0 dan 15 menit diperoleh efisiensi penandaan yang masih rendah karena waktu yang diperlukan untuk reaksi pembentukan kompleks tidak memadai, sehingga senyawa kompleks  $^{175}\text{Yb-EDTMP}$  yang terbentuk belum maksimum.



Gambar 6. Pengaruh waktu inkubasi terhadap efisiensi penandaan radiofarmaka  $^{175}\text{Yb-EDTMP}$ . Keterangan : EDTMP = 4 mg, pH = 7, larutan  $^{175}\text{Yb}$  = 105  $\mu\text{g}$  (100  $\mu\text{L}$ ; 0,6  $\mu\text{mol}$ ).





Gambar 7. Pengaruh jumlah mol larutan  $^{175}\text{Yb}$  terhadap efisiensi penandaan radiofarmaka  $^{175}\text{Yb}$ -EDTMP. Keterangan : EDTMP = 4 mg, pH = 7,  $t_{\text{inkubasi}}$  = 30 menit pada temperatur kamar.

Penandaan dengan waktu inkubasi selama 30 menit, maka efisiensi penandaan yang diperoleh cukup tinggi yaitu sekitar 98%. Hasil penandaan yang diperoleh dengan semakin lamanya waktu inkubasi tidak memberikan kenaikan efisiensi penandaan yang signifikan, yaitu masih sekitar 98%. Untuk efektifitas waktu, maka dalam penelitian ini dengan waktu inkubasi selama 30 menit dinyatakan sebagai kondisi optimum reaksi dengan efisiensi penandaan sebesar  $98,20 \pm 0,94\%$ .

Gambar 7 memperlihatkan pengaruh jumlah mol larutan radioisotop  $^{175}\text{Yb}$  (0,3, 0,6, 0,9 dan 1,2  $\mu\text{mol}$  dalam volume total sediaan sebanyak 1 mL) terhadap efisiensi penandaan radiofarmaka  $^{175}\text{Yb}$ -EDTMP. Pada Gambar 7 terlihat bahwa penggunaan larutan  $^{175}\text{Yb}$  sebanyak 0,3  $\mu\text{mol}$  diperoleh efisiensi penandaan yang masih rendah yaitu sekitar 93%. Efisiensi penandaan yang tinggi diperoleh dengan penambahan larutan  $^{175}\text{Yb}$  sebanyak 0,6  $\mu\text{mol}$ , yaitu sebesar  $97,65 \pm 0,12\%$ . Akan tetapi, penggunaan larutan  $^{175}\text{Yb}$  dengan jumlah yang lebih besar dari 0,6  $\mu\text{mol}$

memberikan efisiensi penandaan yang lebih kecil dari 95%. Semakin besar jumlah mol larutan  $^{175}\text{Yb}$  yang digunakan untuk penandaan, maka semakin kecil efisiensi penandaan yang diperoleh. Hal ini disebabkan karena semakin banyaknya senyawa  $^{175}\text{YbCl}_3$  bebas (sebagai pengotor radiokimia) yang terdapat dalam radiofarmaka  $^{175}\text{Yb}$ -EDTMP.

#### 4. KESIMPULAN

Radiofarmaka  $^{175}\text{Yb}$ -EDTMP dapat dibuat melalui penandaan ligan EDTMP dengan radionuklida  $^{175}\text{Yb}$  sebagai radiofarmaka alternatif untuk penghilang rasa sakit (paliatif) akibat metastase kanker ke tulang. Berdasarkan metode elektroforesis kertas, radiofarmaka  $^{175}\text{Yb}$ -EDTMP merupakan kompleks yang bermuatan negatif. Kondisi optimum penandaan diperoleh pada pH 7 dengan jumlah ligan EDTMP sebanyak 4 mg dan jumlah larutan  $^{175}\text{Yb}$  sebanyak 100  $\mu\text{L}$  (105  $\mu\text{g}$ ; 0,6  $\mu\text{mol}$ ) serta waktu inkubasi selama 30 menit pada temperatur kamar. Kompleks

yang terbentuk memberikan efisiensi penandaan maksimum sebesar  $98,81 \pm 0,15\%$ .

Berdasarkan hasil yang diperoleh, diharapkan radiofarmaka  $^{175}\text{Yb}$ -EDTMP ini memiliki karakteristik fisiko-kimia yang memenuhi syarat untuk terapi metastase kanker ke tulang.

### 5. UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Bpk. Nana S., Bpk. Uu Sumantri dan Ibu Lenny K., yang telah membantu penulis di dalam penelitian ini.

### 6. DAFTAR PUSTAKA

1. Washiyama K, Amano R, Sasaki J, Kinuya S, Tonami N, Shiokawa Y, et al.  $^{227}\text{Th}$ -EDTMP : A potential therapeutic agent for bone metastasis. *J Nucl Med Biol* 2004;31(7):901-8.
2. Toegel S, Mien LK, Wadsak W, Eidherr H, Viernstein H, Kluger R, et al. In vitro evaluation of no carrier added, carrier added and cross-complexed [ $^{90}\text{Y}$ ]-EDTMP provides evidence for a novel "foreign carrier theory". *J Nucl Med Biol* 2006;33:95-9.
3. Uehara T, Jin ZL, Ogawa K, Akizawa H, Hashimoto K, Nakayama M, et al. Assessment of  $^{186}\text{Re}$  chelate-conjugated bisphosphonate for the development of new radiopharmaceuticals for bones. *J Nucl Med Biol* 2007;34(1):79-87.
4. Taskar NP, Batraki M, Divgi CR. Radiopharmaceutical therapy for palliation of bone pain from osseous metastases. *J Nucl Med* 2004;45(8):1358-65.
5. Unni PR, Kothari K, Pillai MRA. Radiochemical processing of radionuclides ( $^{105}\text{Rh}$ ,  $^{166}\text{Ho}$ ,  $^{153}\text{Sm}$ ,  $^{186}\text{Re}$  and  $^{188}\text{Re}$ ) for targeted radiotherapy. In: Therapeutic applications of radiopharmaceuticals. Proceedings of an International Seminar; 1999 Jan 18-22; Hyderabad, India. Vienna: IAEA; 2001. p. 90-8.
6. Fischer M. New aspects of radionuclide therapy of bone and joint diseases. In: Therapeutic applications of radiopharmaceuticals. Proceedings of an International Seminar; 1999 Jan 18-22; Hyderabad, India. Vienna: IAEA; 2001. p. 18-22.
7. Chakraborty S, Unni PR, Venkatesh M, Pillai MRA. Feasibility study for production of  $^{175}\text{Yb}$  : A promising therapeutic radionuclide. *J Appl Radiat Isot* 2002;57:295-301.
8. Neves M, Kling A, Lambrecht RM. Radionuclide production for therapy radiopharmaceuticals. *J Appl Radiat Isot* 2002;57(5):657-64.
9. Rahman M. Radiopharmaceuticals of DTPA, DMSA and EDTA labelled with holmium-166. In: Therapeutic applications of radiopharmaceuticals. Proceedings of an International Seminar; 1999 Jan 18-22; Hyderabad, India. Vienna: IAEA; 2001. p. 118-24.
10. Riccabona G, Naveda RM, Oberlandstatter M, Donnemiller E, Kendler D. Trial to optimize dosimetry for  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP therapy to improve therapeutic effects. In: Therapeutic applications of radiopharmaceuticals. Proceedings of an International

- Seminar; 1999 Jan 18-22; Hyderabad, India. Vienna: IAEA; 2001. p. 112-7.
11. Das T, Chakraborty S, Unni PR, Banarjee S, Samuel G, Sarma HD, et al.  $^{177}\text{Lu}$ -labeled cyclic polyaminophosphonates as potential agents for bone pain palliation. *J Appl Radiat Isot* 2002;57(2):177-84.
  12. Bayouth JE, Macey DJ, Kasi LP, Forsella FV. Dosimetry and toxicity of samarium-153-EDTMP administered for bone pain due to skeletal metastases. *J Nucl Med* 1994;35:63-9.
  13. Mathew B, Chakraborty S, Das T, Sarma HD, Banerjee S, Samuel G, et al.  $^{175}\text{Yb}$  labeled polyaminophosphonates as potential agents for bone pain palliation. *J Appl Radiat Isot* 2004;60(5):635-42.
  14. Aziz A. Pembuatan dan uji kualitas radioisotop iterbium-175 ( $^{175}\text{Yb}$ ) untuk terapi melalui reaksi inti ( $n,\gamma$ ) di reaktor TRIGA 2000 Bandung. *Jurnal Sains dan Teknologi Nuklir Indonesia* 2005;6(1):25-47.
  15. Anonymous. Criteria for palliation of bone metastases – Clinical applications. IAEA-TECDOC-1549. Vienna: IAEA; 2007.
  16. Anonymous. Optimization of production and quality control of therapeutic radionuclides and radiopharmaceuticals. IAEA-TECDOC-1114. Vienna: IAEA; 1999.
  17. Kothari K, Samuel G, Banarjee S, Unni PR, Sarma HD, Chaudhari PR, et al.  $^{186}\text{Re}$ -1,4,8,11-tetraaza cyclotetradecyl-1,4,8,11-tetramethylene phosphonic acid: A novel agent for possible use in metastatic bone-pain palliation. *J Nucl Med Biol* 2001;28:709.

