

EVALUASI BIOLOGIS RADIOFARMAKA ^{175}Yb -EDTMP UNTUK TERAPI PALIATIF PADA TULANG¹

Rizky Juwita Sugiharti, lim Halimah, Azmairit Azis

Pusat Teknologi Nuklir Bahan dan Radiometri - BATAN
Jl.Tamansari 71 Bandung, 40132. Telp : 022-2503997 Fax : 022-2504081
e-mail: wita@batan.go.id

Diterima: 30-07-2013

Diterima dalam bentuk revisi: 18-08-2013

Disetujui: 14-10-2013

ABSTRAK

EVALUASI BIOLOGIS RADIOFARMAKA ^{175}Yb -EDTMP UNTUK TERAPI PALIATIF TULANG. Radiofarmaka yang ideal untuk terapi paliatif tulang memerlukan energi partikel- β yang cukup dengan molekul pembawa yang stabil. Itrbium-175 merupakan salah satu radioisotop pemancar β ($t_{1/2} = 4,2$ hari, $E_{\beta}(\text{max}) = 0,480$ MeV) memiliki sifat radionuklida sesuai untuk digunakan dalam terapi paliatif tulang. Ligan etilen diamin tetrametilen fosfonat (EDTMP) diketahui dapat membentuk kompleks dengan stabilitas tinggi. EDTMP yang ditandai dengan radioisotop ^{175}Yb menghasilkan radiofarmaka ^{175}Yb -EDTMP, telah berhasil diproduksi di PTNBR BATAN-Bandung. Penelitian ini dilakukan untuk mengevaluasi efektivitas ^{175}Yb -EDTMP sebagai radiofarmaka yang potensial untuk pencitraan tulang dan terapi paliatif tulang. Pengujian radiofarmaka ^{175}Yb -EDTMP meliputi uji biodistribusi dan uji pencucian dari darah. Hasil uji biodistribusi memperlihatkan persentase radioaktivitas ^{175}Yb -EDTMP di tulang sebesar 12,68 %; 11,83 %; 10,00 % dan 8,20 % (% ID) berturut-turut pada 1, 3, 5 dan 24 jam pasca injeksi. Persentase radioaktivitas di lambung sebesar 0,06 (% ID/g) hingga 24 jam pasca injeksi menunjukkan radiofarmaka ^{175}Yb -EDTMP tetap stabil secara in vivo. Hasil studi blood clearance dari radiofarmaka ^{175}Yb -EDTMP memperlihatkan radiofarmaka ini memiliki gambaran pencucian yang cepat dari darah. Radiofarmaka ^{175}Yb -EDTMP dapat menjadi radiofarmaka yang ideal untuk diagnosis dan terapi paliatif tulang.

Kata kunci: Paliatif tulang, ^{175}Yb -EDTMP, biodistribusi

ABSTRACT

BIOLOGICAL EVALUATION OF ^{175}Yb -EDTMP AS RADIOPHARMACEUTICAL FOR BONE PAIN PALLIATION. Ideal radiopharmaceutical used as bone pain palliatives requires a moderate energy β emitter with a stable carrier molecule. Ytterbium-175 ($T_{1/2} = 4.2$ d, $E_{\beta(\text{max})} = 0,480$ MeV) has radionuclide properties suitable for palliative therapy of bone metastases. Ethylenediaminetetramethylene phosphonic acid (EDTMP) is known to form complexes with high stability. The present study was conducted to evaluate EDTMP complexed with ^{175}Yb as radiopharmaceutical for bone imaging and potential agents for bone palliation which produced by PTNBR-BATAN Bandung. The ^{175}Yb -EDTMP radiopharmaceutical was tested for the biodistribution and blood clearance. The bone uptake of ^{175}Yb -EDTMP complexes are 12.68; 11.83; 10.00; and 8.20 (%ID) at 1, 3, 5 and 24 h post-injection. The radioactivity level in the stomach was 0.06 (%ID/g) up to 24 h post-injection, indicating that ^{175}Yb -EDTMP remained stable in vivo. The blood clearance study exhibited that ^{175}Yb -EDTMP had fast clearance profile from blood. This study showed that ^{175}Yb -EDTMP is potential as radiopharmaceutical for bone pain palliation agents.

Keywords: Bone pain palliation, ^{175}Yb -EDTMP, biodistribution.

¹ Dipresentasikan pada Seminar Sains dan Teknologi Nuklir Indonesia, BATAN – Unpad, 4 Juli 2013

1. PENDAHULUAN

Pada penderita kanker prostat, payudara, paru-paru, ginjal dan tiroid di stadium tingkat lanjut, sel kanker dapat bermetastasis atau menyebar ke tulang. Metastasis di tulang ini menyebabkan rasa nyeri yang hebat sehingga semakin menurunkan kualitas hidup penderita kanker. Terapi untuk mengurangi rasa nyeri pada tulang (terapi paliatif) dengan menggunakan sediaan radiofarmasi pemancar β merupakan salah satu pilihan pengobatan disamping menggunakan analgetika dan narkotika seperti kodein dan morfin (1-3).

Ligan *ethylenediaminetetra-methylene phosphonic acid* (EDTMP) telah diketahui dapat membentuk kompleks dengan stabilitas tinggi. Beberapa radiofarmaka yang menggunakan EDTMP dengan radioisotop pemancar β lain seperti ^{153}Sm -EDTMP, ^{166}Ho -EDTMP dan ^{177}Lu -EDTMP sudah digunakan di bidang kedokteran nuklir sebagai radiofarmaka penghilang rasa sakit akibat metastasis sel kanker ke tulang. Akan tetapi, beberapa radiofarmaka tersebut mulai ditinggalkan oleh bidang kedokteran nuklir karena energi partikel β yang dimiliki oleh radionuklida tersebut cukup besar. Energi partikel β yang cukup besar ini selain merusak sel kanker juga merusak sel normal di sekelilingnya, selain juga dapat memberikan dosis yang tinggi pada sumsum tulang sehingga dapat menekan pembentukan sel-sel darah.

Iterbium-175 (^{175}Yb) merupakan salah satu radioisotop pemancar β ($T_{1/2}=4,2$ hari dengan $E_{\beta(\text{maks})} = 0,480$ MeV), dan juga merupakan radioisotop pemancar sinar γ (113 keV (1,9%), 282 keV (3,1%), 396 keV

(6,5%)). Berdasarkan sifat radionuklida tersebut, ^{175}Yb merupakan radioisotop yang ideal yang dapat digunakan sebagai radioisotop untuk terapi sekaligus untuk diagnosis.

Beberapa penelitian telah melaporkan keberhasilan EDTMP yang ditandai dengan isotop ^{175}Yb menghasilkan ^{175}Yb -EDTMP sebagai radiofarmaka untuk diagnosis dan terapi paliatif pada tulang (5,6). Berdasarkan latar belakang tersebut, PTNBR-BATAN Bandung telah meneliti dan mengembangkan juga radiofarmaka ^{175}Yb -EDTMP dengan hasil kemurnian radiokimia yang tinggi dan stabil (7,8). Pada makalah ini dilaporkan hasil pengujian lanjutan berupa evaluasi biologis radiofarmaka ^{175}Yb -EDTMP meliputi uji biodistribusi dan uji pencucian dari darah. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menyajikan data biologis yang berguna bagi pemanfaatan radiofarmaka ^{175}Yb -EDTMP untuk tujuan terapi paliatif yang disebabkan metastasis sel kanker ke tulang.

2. TATA KERJA

2.1. Bahan dan Peralatan

Bahan utama yang digunakan dalam penelitian ini adalah radiofarmaka ^{175}Yb -EDTMP buatan PTNBR Bandung. Peralatan yang digunakan adalah pencacah saluran tunggal (Ortec) untuk pencacah radioaktivitas, *dose calibrator* (Victoreen), dan timbangan analitis (Metler-Toledo). Peralatan lain yang digunakan adalah seperangkat alat bedah, *syringe* (Terumo), pipet mikro (Eppendorf) dan tabung reaksi.

Pada penelitian ini digunakan hewan mencit (*Mus musculus*) dan tikus putih

(*Rattus novergicus*). Hewan uji ditempatkan pada kandang yang baik dan diberi makan dan minum yang cukup.

2.2 Penyiapan Radiofarmaka

Radiofarmaka $^{175}\text{Yb-EDTMP}$ yang digunakan dalam penelitian ini memiliki pH 7,0 berupa larutan jernih dengan kemurnian radiokimia > 98% (7,8)

2.3 Uni Biodistribusi

Sebanyak 100 μL $^{175}\text{Yb-EDTMP}$ disuntikkan ke tubuh mencit melalui vena, mencit kemudian dibedah pada interval waktu 1, 3, 5 dan 24 jam ($n=3$). Organ-organ berupa otot, tulang, lambung, darah, usus halus, hati, limpa, ginjal, jantung dan paru-paru kemudian diambil. Setiap organ dicacah dengan alat pencacah saluran tunggal selama 60 detik dan dihitung persentase penimbunan pada tiap gram organ (%ID/g). Penimbunan per gram organ (%ID/g) dihitung dengan persamaan [1].

$$\%ID / g = \frac{\text{cacahan per gram organ}}{\text{cacahan dosis yang diberikan}} \times 100\% \quad [1]$$

Untuk radiofarmaka penyidik tulang diperlukan juga data persentase akumulasi radiofarmaka $^{175}\text{Yb-EDTMP}$ pada keseluruhan otot, darah dan tulang dari hewan uji, sehingga dari data ini dapat diketahui akumulasi di tulang dibandingkan otot dan darah disekitarnya. Persentase penimbunan (%ID) untuk otot, darah dan tulang dihitung menggunakan persamaan [2-4] (8,9).

$$\%ID \text{ otot} = (\%ID/g) \text{ otot} \times 40\% \text{ berat badan} \quad [2]$$

$$\%ID \text{ darah} = (\%ID/g) \text{ darah} \times 7\% \text{ berat badan} \quad [3]$$

$$\%ID \text{ tulang} = (\%ID/g) \text{ otot} \times 6,5\% \text{ berat badan} \quad [4]$$

2.4. Uji Pencucian dari darah (*Blood Clearance*)

Sebanyak 100 μL $^{175}\text{Yb-EDTMP}$ disuntikkan ke tubuh melalui vena pada ekor tikus putih. Cuplikan darah dari ekor tikus kemudian diambil pada waktu 5, 15, 30 menit dan 1, 2, 3, 4 dan 5 jam kemudian dicacah dengan alat pencacah saluran tunggal selama 60 detik. Persentase penimbunan darah (%ID) dihitung sebesar 7% dari seluruh berat badan hewan uji (9).

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Dari data penelitian sebelumnya diketahui bahwa radiofarmaka $^{175}\text{Yb-EDTMP}$ memiliki ikatan dengan hidroksiapatit sebesar $94,78 \pm 2,16\%$ dan bersifat hidrofil ($P = 0,0135 \pm 0,003\%$) (7,8). Hasil uji biodistribusi radiofarmaka $^{175}\text{Yb-EDTMP}$ memperlihatkan akumulasi radiofarmaka $^{175}\text{Yb-EDTMP}$ tertinggi pada organ tulang sebagai organ target 5,91%, 6,21%, 5,36% dan 4,03% (%ID/g) pada 1, 3, 5 dan 24 jam pasca injeksi. Akumulasi yang terlihat pada ginjal mengindikasikan radiofarmaka $^{175}\text{Yb-EDTM}$ dieksresikan melalui urine. Hasil uji biodistribusi ini sesuai dengan data penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa radiofarmaka $^{175}\text{Yb-EDTMP}$ terikat dengan hidroksiapatit pada tulang dan bersifat hidrofil (7,8). Akumulasi di lambung < 1% (%ID/g) sampai 24 jam pasca injeksi mengindikasikan radiofarmaka $^{175}\text{Yb-DTMP}$ stabil secara *in vivo* (Tabel 1).

Hasil penelitian yang dilaporkan sebelumnya oleh B. Mathew et al. (4), memperlihatkan data uji biodistribusi radiofarmaka $^{175}\text{Yb-EDTMP}$ 3 jam pasca injeksi sebesar 0,03%; 4,37%; 0,18%; 0,03%;

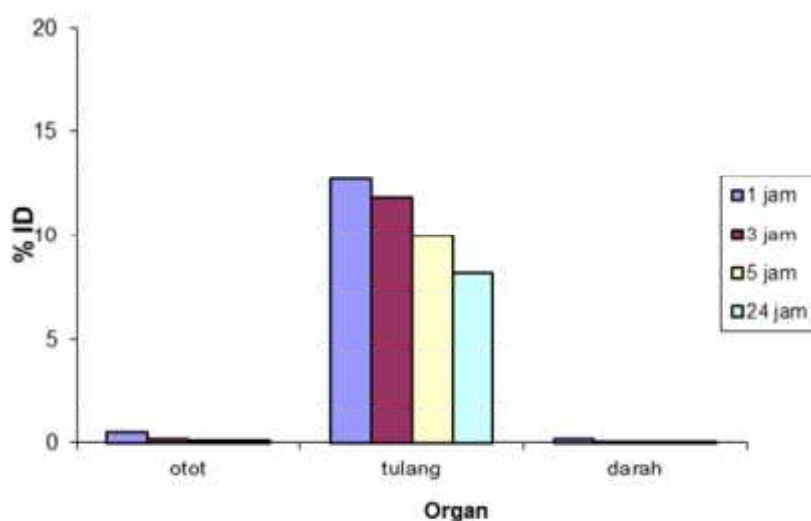
0,15%; 0,45%; 0,82%; 0,28%; 0,02%; 0,07% (%ID/g) masing-masing pada otot, pada tulang, lambung, darah, usus, hati, limpa, ginjal, jantung dan paru-paru.

Diagnosis penyakit dengan teknik kedokteran nuklir membutuhkan pencitraan organ target yang jelas, sehingga akumulasi yang tinggi di organ target harus memiliki intensitas yang lebih tinggi dibandingkan di organ non target. Hasil perhitungan persentase penimbunan radiofarmaka $^{175}\text{Yb-EDTMP}$ di organ target yaitu tulang memperlihatkan penimbunan sebesar 12,68%, 11,83%, 10,00% dan

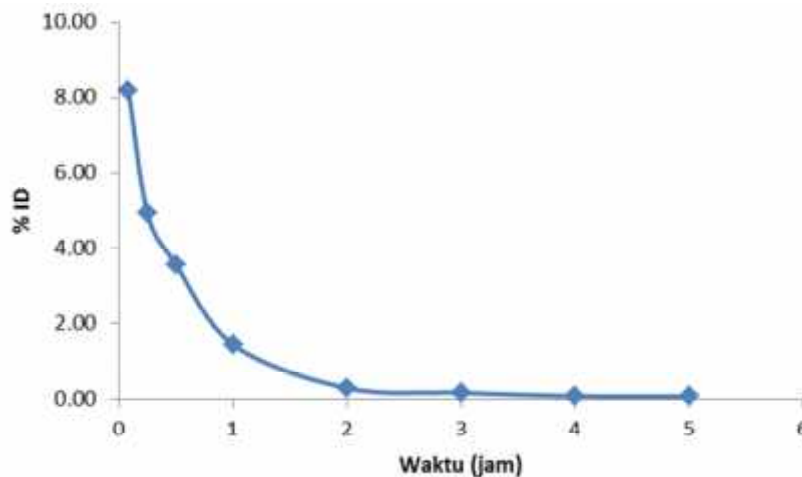
8,20% (%ID) pada 1, 3, 5 dan 24 jam pasca injeksi, sedangkan persentase penimbunan pada otot dan darah < 1% sampai 24 jam pasca injeksi. Dari data ini dapat disimpulkan radiofarmaka $^{175}\text{Yb-EDTMP}$ memiliki rasio target/non target yang besar, sehingga diharapkan dapat memberikan hasil pencitraan yang jelas pada organ tulang. Persentase penimbunan radio-farmaka $^{175}\text{Yb-EDTMP}$ pada tulang tidak menurun drastis selama 24 jam sehingga ideal untuk diagnosis dan terapi (Gambar 2).

Tabel 1. Biodistribusi radiofarmaka $^{175}\text{Yb-EDTMP}$ pada mencit (*Mus musculus*) (%ID/g)

Organ	Waktu pasca injeksi			
	1 jam	3 jam	5 jam	24 jam
Otot	0,03±0,02	0,02±0,01	0,01±0,00	0,01±0,00
Tulang	5,91±0,99	6,21±3,23	5,36±0,73	4,03±0,70
Lambung	0,71±0,95	0,12±0,04	0,09±0,01	0,06±0,03
Darah	0,08±0,01	0,02±0,01	0,01±0,00	0,00±0,00
Usus	0,63±0,96	0,09±0,06	0,10±0,03	0,08±0,05
Hati	0,06±0,01	0,06±0,01	0,05±0,03	0,02±0,02
Limpa	0,06±0,00	0,06±0,01	0,05±0,00	0,03±0,00
Ginjal	0,66±0,12	1,16±0,71	0,79±0,14	0,46±0,10
Jantung	0,05±0,00	0,03±0,01	0,03±0,00	0,01±0,00
Paru-paru	0,12±0,02	0,07±0,02	0,04±0,00	0,02±0,00



Gambar 2. Biodistribusi radiofarmaka $^{175}\text{Yb-EDTMP}$ pada mencit (*Mus musculus*).



Gambar 3. Laju *blood clearance* radiofarmaka $^{175}\text{Yb-EDTMP}$ pada tikus putih (*Rattus norvegicus*)

Data ini juga mendukung data penelitian sebelum-nya dimana besarnya ikatan radio-farmaka $^{175}\text{Yb-EDTMP}$ dengan protein plasma sebesar $8,94 \pm 0,66\%$, yang menandakan bahwa radiofarmaka $^{175}\text{Yb-EDTMP}$ cepat mengalami metabolisme dan diserap oleh target yaitu tulang (7, 8).

Radiofarmaka untuk terapi dan diagnosis harus terakumulasi pada organ target dengan cepat, juga cepat tercuci dari darah, sehingga dapat diperoleh nilai rasio target/non target yang tinggi. Hasil uji pencucian darah (*blood clearance*) untuk radiofarmaka $^{175}\text{Yb-EDTMP}$ menunjukkan aktivitas kompleks tersisa hanya 1,46% pada 1 jam pasca injeksi dan kemudian menurun sebesar 0,31%; 0,18%; 0,09%; 0,09% berturut-turut pada 2, 3, 4 dan 5 jam (Gambar 3). Penurunan kompleks dalam darah ini disebabkan oleh ekskresi sebagian kompleks dan distribusi sebagian kompleks ke organ target tulang dan organ lainnya.

4. KESIMPULAN

Hasil dari penelitian ini memperlihatkan radiofarmaka $^{175}\text{Yb-EDTMP}$ ter-

akumulasi di tulang sebagai organ target. Kompleks $^{175}\text{Yb-EDTMP}$ dapat menjadi radio-farmaka yang ideal untuk diagnosis dan terapi paliatif tulang.

5. UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih yang tulus kami ucapkan kepada Bpk Drs. Yana Sumpena, Sdri Yeti Suryati, Sdri Prina Puspa Kania, Sdr Iswahyudi dan Sdr Ahmad Sidik dari Bidang Senyawa Bertanda dan Radiometri-PTNBR-BATAN Bandung yang telah membantu kami dengan sepenuh hati untuk menyelesaikan penelitian ini.

6. DAFTAR PUSTAKA

1. Smith H, Novani A, Fishman SM, Radiopharmaceuticals for palliation of painful osseous metastases. *Am J Hosp Palli Med* 2004; 21(4):303-13.
2. Lewington VJ. Bone-seeking radionuclides for therapy. *J Nucl Med* 2005;46(1): Suppl 38-47.
3. Taskar NP, Batraki M, Divgi C, Radiopharmaceutical therapy for palliation of bone pain from osseous

-
- metastases. *J Nucl Med* 2004;45(8):1358-65.
4. Mathew B, Chakraborty S, Das T, Sarma HD, Banerjee S, Samuel G, et al. ^{175}Yb labeled polyaminophosphonates as potential agents for bone pain palliation. *J Appl Radiat Isot* 2004;60 (5):635-42.
 5. Banerjee S, Chakraborty S, Das T, Kothari K, Samuel G, Pillai MRA. ^{177}Lu -DOTMP, ^{153}Sm -DOTMP, ^{175}Yb -EDTMP and $^{185/188}\text{Re}$ -CTMP : Novel agents for bone pain palliation and their comparison with ^{153}Sm -EDTMP. *Founder's Day Special Issue* 2005.
 6. Aziz A. Penandaan ligan etilendiamin tetrametilen fosfonat (EDTMP) dengan radionuklida ^{175}Y . *JSTNI* 2009;10 (1):25-35.
 7. Aziz A, Marlina, Febrian MB, Karakteristik fisiko-kimia senyawa bertanda ^{175}Yb -EDTMP. *JSTNI* 2010; 11 (1):45-55.
 8. Ogawa K, Mukai T, Arano Y, Otaka A, Ueda M, Uehara T, et al. Rhemium-186-monoamine monoamid edithiol-conjugated bisphosphonate derivates for bone pain palliation. *Nucl Med Biol* 2006;33:513-20.
 9. Banerjee S, Samuel G, Kothari K, Unni PR, Sarma HD, Pillai MRA. Tc-99m and Re-186 complexes of tetraphosphonate ligands and their biodistribution pattern in animal models. *Nucl Med Biol* 2001;28: 205-13.