

*Evaluasi Biologis ^{99m}Tc -glukosa-6-fosfat pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Stock Sprague Dawley (lim)*

ISSN 1411 – 3481
EISSN 2503 - 1287
<https://doi.org/10.17146/jstni.2018.19.1.3623>

EVALUASI BIOLOGIS ^{99m}Tc -GLUKOSA-6-FOSFAT PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) STOCK SPRAGUE DAWLEY

lim Halimah*, Hendris Wongso dan Isti Daruwati

Pusat Sains dan Teknologi Nuklir Terapan-BATAN,
Jl. Tamansari No.71, Bandung 40132
*E-mail: iimhalimah@batan.go.id

Diterima: 23-08-2017

Diterima dalam bentuk revisi: 13-02-2018

Disetujui: 22-02-2018

ABSTRAK

EVALUASI BIOLOGIS ^{99m}Tc -GLUKOSA-6-FOSFAT PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) STOCK SPRAGUE DAWLEY. Kanker merupakan penyebab kematian tertinggi dengan jumlah penderita yang diprediksi akan mengalami peningkatan hingga tujuh kali lipat pada tahun 2030. Pengendalian penyakit melalui deteksi dini dan diagnosis yang lebih akurat melalui aplikasi teknik nuklir diharapkan dapat membantu penyembuhan penyakit kanker pada stadium awal. ^{99m}Tc -glukosa-6-fosfat merupakan radiofarmaka yang dapat digunakan untuk diagnosis kanker, dan diharapkan dapat diaplikasikan terutama di rumah sakit yang tidak memiliki fasilitas PET (*Positron Emission Tomography*) dan siklotron. Telah dilakukan uji lanjutan analisis bioafinitas sel kanker terhadap ^{99m}Tc -glukosa-6-fosfat melalui serangkaian pengujian pada hewan model yang memiliki kanker artifisial, antara lain uji biodistribusi, uji pencitraan, uji *blood clearance*, dan uji *renal clearance*. Uji biodistribusi ^{99m}Tc -glukosa-6-fosfat menunjukkan adanya akumulasi radiofarmaka di dalam jaringan target yaitu jaringan kanker sebesar 6,23% pada interval waktu 15 menit setelah injeksi. Namun demikian, selain di jaringan kanker, radiofarmaka ini diakumulasi cukup tinggi di tulang yaitu sebesar 23,99% pada 15 menit setelah injeksi, sehingga akan berpengaruh pada saat uji pencitraan. Hasil uji pencitraan menunjukkan bahwa ^{99m}Tc -glukosa-6-fosfat terakumulasi di dalam jaringan tumor/kanker. Radiofarmaka ini dapat dikatakan cepat dikeluarkan dari tubuh berdasarkan hasil uji *blood clearance* dan *renal clearance* yang menunjukkan bahwa aktivitas radiofarmaka di dalam tubuh sudah menurun drastis pada 15 menit setelah injeksi (1,25%). Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa radiofarmaka ^{99m}Tc -glukosa-6-fosfat terakumulasi di dalam jaringan kanker artifisial. Akan tetapi karena terdapat akumulasi yang cukup signifikan pada tulang, maka perlu dilakukan reformulasi radiofarmaka ini, tanpa menggunakan Na-pirofosfat.

Kata kunci : biodistribusi, *blood clearance*, pencitraan, *renal clearance*, ^{99m}Tc -glukosa-6-fosfat

ABSTRACT

BIOLOGICAL EVALUATION OF ^{99m}Tc -GLUCOSE-6-PHOSPHATE IN SPRAGUE DAWLEY STOCK WHITE RATS (*Rattus norvegicus*). Cancer is the leading cause of death by the number of patients which is predicted to increase seven-fold in 2030. Control of disease by early detection and more accurate diagnosis through the application of nuclear techniques are expected to help cure cancer at early stage. ^{99m}Tc -glucose-6-phosphate is a radiopharmaceutical that can be used for the diagnosis of cancer, and is expected to be applied primarily in hospitals that do not have the facility of PET (*Positron Emission Tomography*) and cyclotron. Further research has been conducted to analyse the cancer cells bioafinity ^{99m}Tc -glucose-6-phosphate through a series of tests in animal models which has artificial cancer, among others, biodistribution tests, imaging tests, blood test clearance, and renal clearance test. Biodistribution test ^{99m}Tc -glucose-6-phosphate showed a radiopharmaceutical accumulation in the target tissue is cancerous tissue by 6.23% at 15-minute intervals after injection. However, in addition to the cancerous tissue, this radiopharmaceutical accumulated quite high in bone that is

equal to 23.99% at 15 minutes after injection, so it will affect the imaging tests. Imaging test results showed that ^{99m}Tc -glucose-6-phosphate accumulates in the tumor/cancer tissue. It can be said that this radiopharmaceutical can be rapidly removed from the body by the results of blood clearance test and renal clearance test which indicates that the radiopharmaceutical activity in the body has dropped dramatically at 15 minutes after injection (1.25%). Based on the results of this study concluded that the radiopharmaceutical ^{99m}Tc -glucose-6-phosphate accumulates in cancer tissue artificially. However, because there is a significant accumulation in the bone, it is necessary to reformulate this radiopharmaceutical, without using Na-pyrophosphate.

Keywords: biodistribution, blood clearance, imaging, renal clearance, ^{99m}Tc -glucose-6-phosphate.

1. PENDAHULUAN

Kanker merupakan penyebab kematian tertinggi dengan jumlah penderita yang diprediksi akan mengalami peningkatan hingga lebih dari 70% selama 2 dekade yang akan datang. *World Health Organization* (WHO) menyebutkan bahwa sebanyak 14 juta kasus baru setiap tahunnya dan terdapat lebih dari 8,8 juta kematian di seluruh dunia (1).

Pengendalian penyakit melalui deteksi dini dan diagnosis yang lebih akurat melalui aplikasi teknik nuklir diharapkan dapat membantu penyembuhan penyakit kanker pada stadium awal. Untuk tujuan deteksi kanker, aplikasi iptek nuklir di bidang kesehatan merupakan bagian yang potensial. Salah satu aplikasi tersebut adalah penggunaan fasilitas *Positron Emission Tomography* (PET). PET merupakan suatu metode visualisasi metabolisme tubuh menggunakan radioisotop pemancar positron, sehingga diperoleh citra yang menggambarkan fungsi organ-organ di dalam tubuh. Dengan PET, berbagai kelainan metabolisme di dalam tubuh, termasuk adanya metabolisme sel kanker dapat diketahui dengan cepat (2).

Radiofarmaka yang digunakan untuk PET adalah ^{18}F -2-fluoro-2-deoksi-D-glukosa (^{18}FDG) dengan prinsip pencitraan sel kanker berdasarkan proses metabolisme glukosa. Fluor-18 disintesis dalam *baby cyclotron* dari isotop oksigen-18 dalam bentuk air (H_2O). Fluor-18 memiliki waktu paruh pendek, yaitu 110 menit, sehingga proses penandaan yang dilakukan harus cepat karena berpacu dengan waktu (3,4). Jika proses ini terlalu lama, maka sebagian besar F-18 akan meluruh sehingga radioaktivitasnya akan berkurang jauh dari radioaktivitas awal.

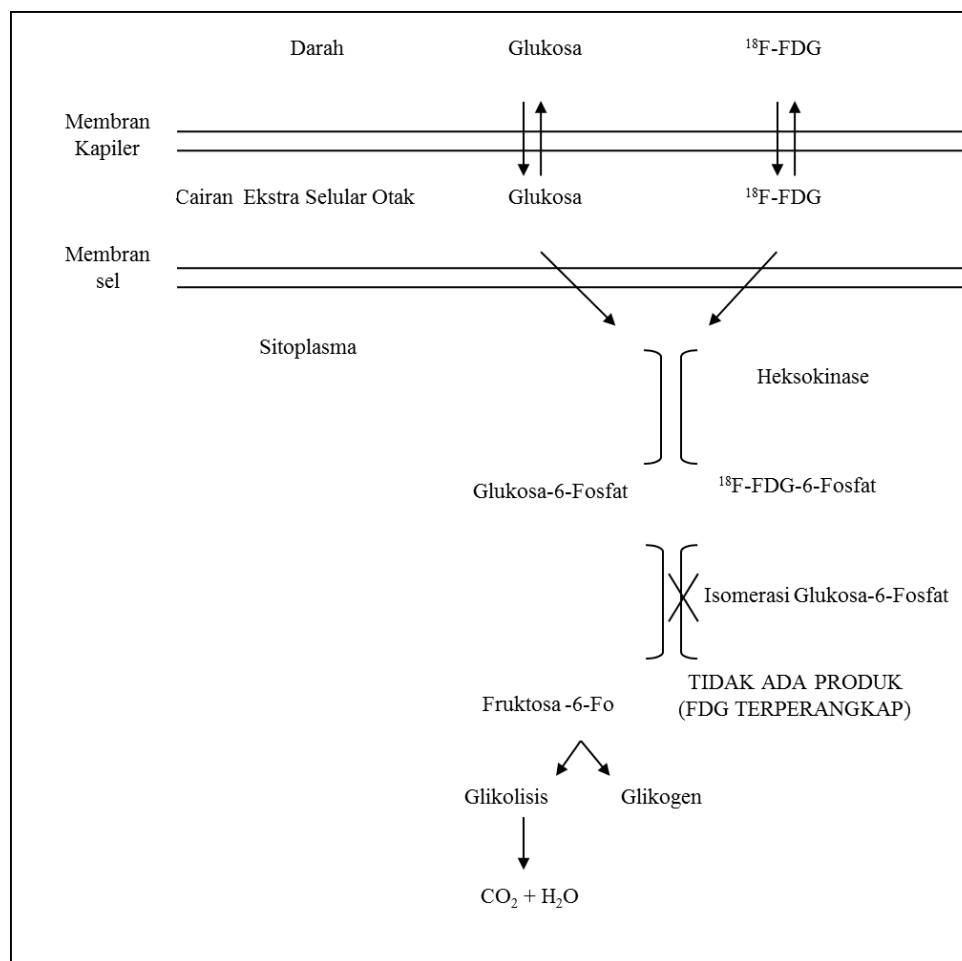
Pemanfaatan PET saat ini belum dapat dirasakan oleh masyarakat secara luas karena beberapa keterbatasan, diantaranya keberadaan *cyclotron* sebagai alat pembuat isotop yang masih terbatas di beberapa RS di Jakarta. Selain itu, waktu paruh fluor-18 yang sangat pendek, biaya operasional serta perawatan alat yang mahal sehingga berimbas kepada harga pemeriksaan yang cukup mahal. Hal tersebut menjadi tantangan bagi para radiofarmasis dalam meneliti radiofarmaka baru untuk mendeteksi kanker sejak dini, dengan memanfaatkan fasilitas yang ada yakni

kamera *Single-Photon Emission Computed Tomography* (SPECT). Pemanfaatan metode diagnosis dengan kamera SPECT di kedokteran nuklir memiliki beberapa kemudahan antara lain pengadaan teknesium-99m yang dapat diperoleh dengan mudah melalui generator ^{99m}Mo/^{99m}Tc. Kelebihan yang dimiliki oleh teknesium-99m adalah waktu paro yang ideal yaitu 6 jam, sehingga peluruhan radioaktivitasnya tidak secepat radioisotop yang digunakan dalam PET, dan bersifat sebagai pemancar gamma murni, serta tidak toksik (4).

Pada penelitian sebelumnya, glukosa-6-fosfat (G6P) berhasil ditandai dengan teknesium-99m dan menghasilkan kemurnian radiokimia yang cukup tinggi (5). Metode penandaan yang terbaik diperoleh melalui penandaan tidak langsung menggunakan natrium pirofosfat sebagai bahan pengompleks (6). Semula, senyawa bertanda ^{99m}Tc-G6P diarahkan untuk pencitraan kelenjar pineal, namun berdasarkan hipotesis yang muncul terkait mekanisme metabolisme glukosa di dalam otak, seperti tertera pada Gambar 1, maka ^{99m}Tc-G6P akan diarahkan sebagai kit diagnostik untuk deteksi kanker (7). Perubahan struktur G6P yang telah ditandai dengan teknesium-99m menjadi bentuk kompleks diharapkan akan terperangkap dalam sitoplasma sehingga terakumulasi dalam sel terutama sel kanker dengan

waktu yang ideal untuk melakukan pencitraan.

G6P merupakan senyawa golongan karbohidrat yang memegang peranan penting dalam metabolisme glukosa di dalam sel (8). G6P merupakan senyawa yang analog dengan ¹⁸FDG yang telah dikembangkan sebelumnya untuk deteksi dini kanker menggunakan PET. Berdasarkan hipotesis bahwa ¹⁸FDG dapat dimanfaatkan untuk kanker melalui jalur metabolisme glukosa, maka radiofarmaka ^{99m}Tc-G6P dapat digunakan sebagai radiofarmaka untuk deteksi kanker melalui jalur tersebut. Sel kanker dan sel normal dapat dibedakan berdasarkan metabolisme glukosa yang terjadi di dalamnya. Sel kanker akan mengkonsumsi glukosa dalam jumlah yang lebih besar dari sel di sekelilingnya (9). Oleh sebab itu, kecepatan pertumbuhan sel kanker yang mencerminkan tingkat keganasannya akan sebanding dengan tingkat konsumsi glukosa. Kemampuan radioisotop mendeteksi kanker pada stadium ini belum dapat digantikan oleh metode lain. Lingkup dari penelitian ini adalah menentukan biodistribusi radiofarmaka ^{99m}Tc-G6P dan menentukan rasio akumulasi ^{99m}Tc-G6P pada organ target (kanker) dan non target. Hasil pengembangan radiofarmaka ^{99m}Tc-G6P selanjutnya dapat dimanfaatkan oleh pasien di bagian kedokteran nuklir (10).



Gambar 1. Metabolisme glukosa dan FDG di dalam sel otak (9)

Sediaan glukosa-6-fosfat telah berhasil diformulasi dalam bentuk kit kering berupa vial tunggal, kering, steril, dan stabil sampai dengan 20 minggu atau 5 bulan (jika disimpan dalam lemari es dengan suhu 4 °C). Setelah kit kering tersebut ditandai dengan $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -perteknetat, dihasilkan sediaan $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -glukosa-6-fosfat yang mempunyai kemurnian radiokimia $94,4 \pm 2,25\%$ dan stabil hingga 2 jam pada suhu kamar (11).

2. TATAKERJA

Bahan dan Peralatan

Bahan yang digunakan adalah kit kering glukosa-6-fosfat yang steril (*in house* kit),

serta bahan yang bersifat karsinogenik yaitu DMBA (*7,12-dimethylbenz-(a)-anthracene*) (Sigma), yang dilarutkan di dalam minyak jagung yang ada di pasaran. Hewan uji yang digunakan adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) stock Sprague Dawley (SD) dan sebagai obat bius untuk hewan tersebut digunakan injeksi ketalar/ketamin (Schering Pharmaceutical).

Peralatan yang digunakan adalah timbangan analitis (Mettler Toledo), alat pencacah saluran tunggal (Ortec), kalibrator dosis (Victoreen), pengaduk *vortex-mixer* (*Retcsh*). Selain itu digunakan alat kamera gamma (untuk uji pencitraan), alat *metabolic cage*, alat untuk memberikan DMBA ke tikus secara oral (*sonde*), seperangkat alat bedah

hewan, tabung reaksi, jarum suntik disposable (Terumo), pipet mikro (ependorf) dan alat-alat gelas lainnya.

Kegiatan penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik (*ethical approval*) dari Komisi Etik Penggunaan dan Pemeliharaan Hewan Percobaan (KEPPHP) BATAN dengan dokumen No. 021/RR 03/KEPPHP/2013 tanggal 22 Agustus 2013.

Pembuatan Hewan Model

Tikus putih betina diberi 7,12-dimethylbenzanthracene (DMBA) dengan dosis 20 mg/kg BB secara oral. Larutan DMBA diberikan sebanyak 2 kali seminggu selama 5 minggu. Selama perlakuan dilakukan palpasi di sekitar daerah payudara tikus untuk mengetahui adanya benjolan tumor (12).

Uji blood clearance

^{99m}Tc-glukosa-6-fosfat diinjeksikan secara intra vena melalui ekor tikus (3 ekor tikus) dengan volume 0,1 ml dan radioaktivitas ±1 mCi. Selanjutnya dilakukan pengambilan sampel darah sebanyak ± 5 µL dari ujung ekor yang telah digunting sedikit, pada interval waktu 15, 30, 45, 60, dan 180 menit. Darah diambil dengan mikropipet dan dimasukkan ke dalam tabung reaksi. Selanjutnya dilakukan penentuan radioaktivitas radiofarmaka di dalam darah menggunakan alat pencacah saluran tunggal.

Uji urine clearance

^{99m}Tc-glukosa-6-fosfat diinjeksikan secara intra vena melalui ekor tikus (3 ekor)

dengan volume 0,1 ml dan radioaktivitas ± 1 mCi. Selanjutnya tikus diletakkan di dalam alat *metabolic cage* selama 24 jam dan setiap kali urin yang keluar dan tertampung di dalam wadah penampungan, ditentukan radioaktivitasnya menggunakan alat pencacah saluran tunggal.

Uji pencitraan

^{99m}Tc-glukosa-6-fosfat diinjeksikan secara intra vena melalui ekor tikus (1 ekor) dengan volume 0,1 ml dan radioaktivitas ± 1 mCi. Tikus dibius menggunakan campuran ketamine dan xylazine dengan perbandingan volume 2 : 1 (untuk berat tikus 250 g, volumenya 0,2 ml : 0,1 ml). Selanjutnya, pada waktu 15, 30, 45, 60, dan 180 menit setelah injeksi ^{99m}Tc-glukosa-6-fosfat tikus diletakkan pada tempat objek (*bedding*) alat kamera gamma dan diatur posisinya, kemudian mulai dilakukan uji pencitraan (*imaging*).

Setelah uji pencitraan selesai, tikus dipelihara kembali seperti semula.

Uji biodistribusi

^{99m}Tc-glukosa-6-fosfat diinjeksikan secara intra vena melalui ekor tikus (15 ekor tikus) dengan volume 0,1 ml dan radioaktivitas ±1 mCi. Pada waktu-waktu tertentu (15, 30, 45, 60, dan 180 menit) tikus dibedah dan diambil sampel darah dari jantung. Organ lain (otot paha, tulang, darah, hati, usus, lambung, limpa, ginjal, jantung, paru-paru, jaringan tumor, otak, dan pankreas) juga diambil, kemudian dibilas dengan NaCl fisiologis dan ditimbang beratnya, dimasukkan ke dalam tabung

reaksi, dan ditentukan radioaktivitasnya menggunakan alat pencacah saluran tunggal. Persentase keradioaktifan setiap organ dihitung dengan menggunakan rumus :

$$\% \text{ Keradioaktifan tiap organ} = \frac{\text{Cacahan per organ}}{\text{Cacahan dosis yang diberikan}} \times 100 \%$$

Uji Patologi Anatomi

Sampel jaringan tumor yang telah diambil dari tikus diserahkan ke Departemen Patologi Anatomi RSUP Dr. Hasan Sadikin. Selanjutnya teknisi melakukan tahapan kerja sebagai berikut:

1. pemrosesan jaringan antara lain pemotongan jaringan, proses dehidrasi, dan vakum.
2. mencetak blok parafin berisi sampel jaringan.
3. blok parafin dimasukkan ke dalam

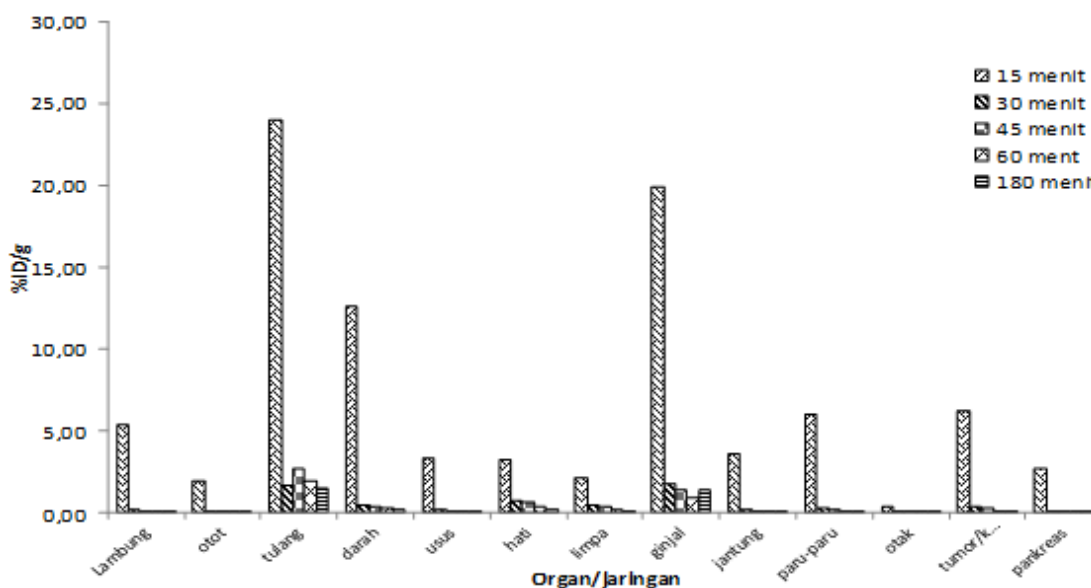
freezer.

4. pemotongan blok parafin dengan ketebalan 4 μm .
5. pewarnaan dengan larutan hematoxililn dan eosin.
6. pemberian label sampel penelitian.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Evaluasi biologis $^{99\text{m}}\text{Tc-G-6-P}$ dilakukan dengan menggunakan hewan model yang telah diinduksi kanker dengan bahan karsinogenik DMBA. Induksi kanker dilakukan terhadap 30 ekor tikus SD betina berumur 4-5 minggu.

Uji biodistribusi $^{99\text{m}}\text{Tc-G-6-P}$ dilakukan pada interval waktu 15, 30, 45, 60, dan 180 menit setelah injeksi. Pada setiap interval waktu digunakan 3 ekor tikus SD yang telah memiliki jaringan tumor artifisial. Hasil uji biodistribusi $^{99\text{m}}\text{Tc-G-6-P}$ ditunjukkan pada Gambar 2.

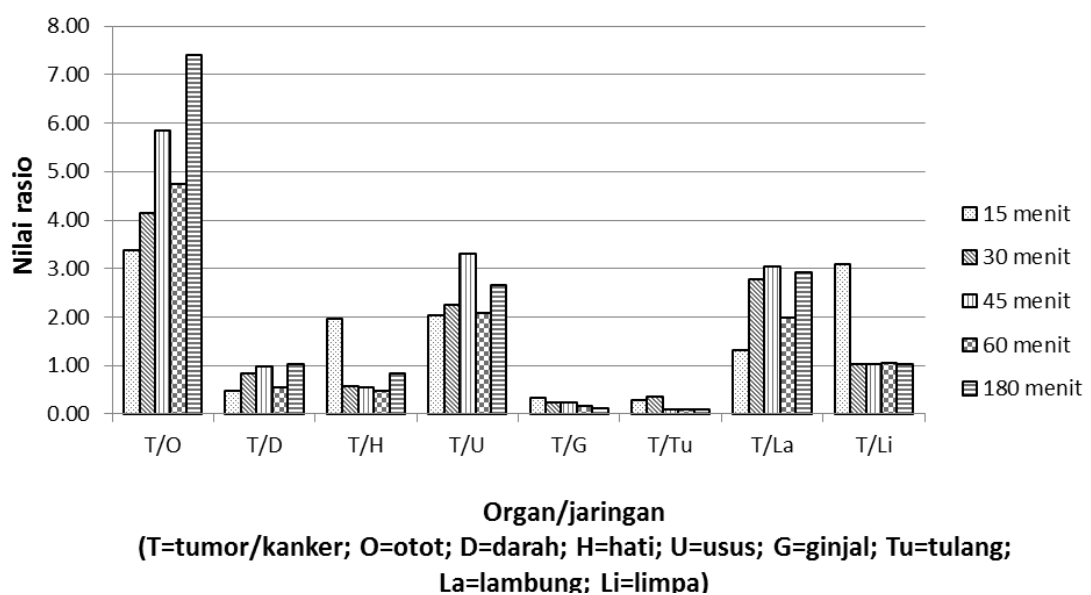


Gambar 2. Biodistribusi $^{99\text{m}}\text{Tc-G-6-P}$ dalam tubuh tikus pada berbagai waktu pasca injeksi.

Berdasarkan uji biodistribusi, tampak bahwa ^{99m}Tc -G-6-P tersebar di seluruh organ lambung, otot, tulang, darah, usus, hati, limpa, ginjal, jantung, paru-paru, otak, jaringan tumor/kanker, dan pankreas. *Uptake* ^{99m}Tc -G-6-P paling signifikan terjadi pada 15 menit setelah injeksi, terutama pada tulang, darah, dan ginjal, yaitu masing-masing sebesar 23,99%, 12,63%, dan 19,87%. *Uptake* di tulang kemungkinan disebabkan oleh adanya Na-pirofosfat dalam ^{99m}Tc -G-6-P. Na-pirofosfat merupakan reduktor yang digunakan dalam ^{99m}Tc -G-6-P, yang kemungkinan berikatan dengan kalsium fosfat yang menyusun tulang (13). Pada 15 menit setelah injeksi ini, *uptake* di darah menunjukkan bahwa ^{99m}Tc -G-6-P masih berada dalam darah untuk dibawa ke seluruh tubuh, sementara *uptake* di ginjal mengindikasikan ^{99m}Tc -G-6-P sudah mulai dikeluarkan dari dalam tubuh. Meskipun demikian, *uptake* yang cukup baik tampak pada jaringan yang menjadi target

penelitian ini yaitu jaringan tumor/kanker sebesar 6,23%. Nilai tersebut menunjukkan bahwa ^{99m}Tc -G-6-P memiliki afinitas yang baik terhadap jaringan tumor/kanker.

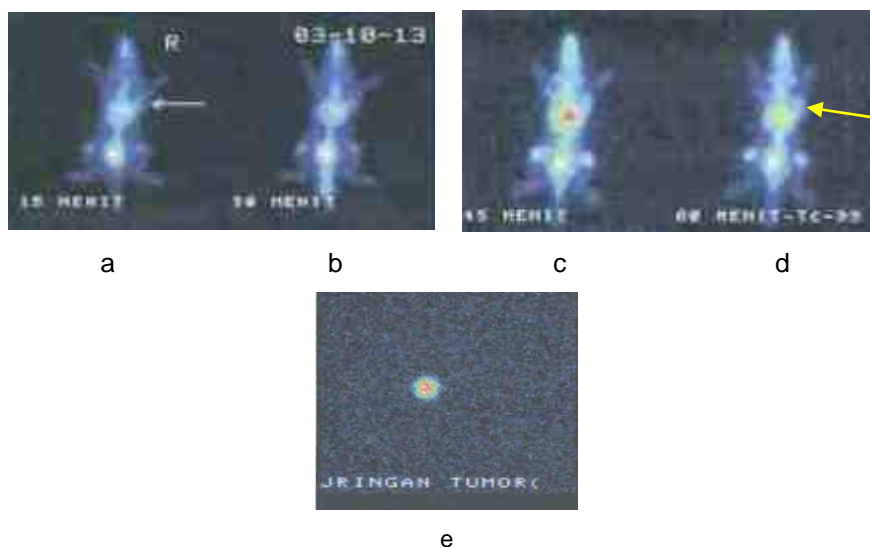
Menurut Saha (4), untuk setiap studi diagnostik diperlukan rasio aktivitas target – non target yang besar agar diperoleh pencitraan organ target yang lebih jelas. Penghitungan rasio target (T) – non target (NT) bertujuan untuk mengetahui perbandingan ^{99m}Tc -G-6-P yang masuk ke jaringan target (tumor/kanker) dan jaringan non target (otot). Berdasarkan Gambar 3, nilai rasio target – non target terbesar ditunjukkan pada rasio jaringan tumor/kanker terhadap otot, dengan nilai pada tiap interval waktu 15, 30, 45, 60 dan 180 menit masing-masing adalah 3,37; 4,14; 5,83; 4,74; dan 7,39. Nilai tersebut cukup baik karena lebih dari 2, sehingga akan diperoleh gambar yang kontras pada saat pencitraan.



Gambar 3. Rasio akumulasi ^{99m}Tc -G-6-F dalam target (tumor/kanker) dengan non-target (organ lain)

Untuk memastikan apakah $^{99m}\text{Tc-G-6-P}$ terakumulasi di dalam jaringan tumor/kanker, maka dilakukan uji pencitraan (*imaging*) menggunakan alat kamera

gamma di kedokteran nuklir Rumah Sakit Hasan Sadikin, Bandung. Hasil uji pencitraan ditunjukkan dalam Gambar 4.



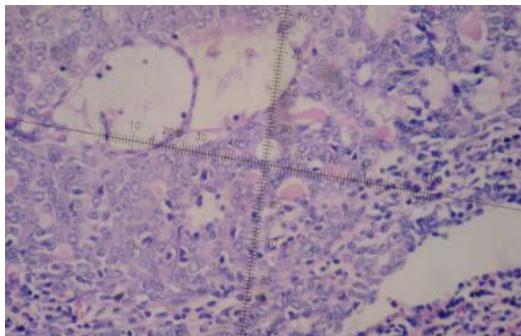
Gambar 4. Hasil uji pencitraan tikus SD setelah injeksi $^{99m}\text{Tc-G-6-P}$ (a. 15 menit setelah injeksi; b. 30 menit setelah injeksi; c. 45 menit setelah injeksi; d. 60 menit setelah injeksi; e. Jaringan tumor yang diambil setelah tikus SD dibedah. Tanda panah berwarna kuning menunjukkan letak jaringan tumor).

Berbeda dengan hasil uji biodistribusi, uji pencitraan menunjukkan akumulasi $^{99m}\text{Tc-G-6-P}$ yang signifikan pada 45 menit setelah injeksi, yang diindikasikan oleh intensitas warna yang semakin meningkat pada waktu tersebut. Intensitas warna selanjutnya berkurang pada 60 menit setelah injeksi $^{99m}\text{Tc-G-6-P}$ (Gambar 4c dan 4d). Namun demikian, agak sulit untuk membedakan jaringan tumor/kanker dengan organ di sekitarnya yang juga semakin kontras. Organ-organ tersebut kemungkinan adalah hati dan organ lain yang ada didekatnya. Hal tersebut dimungkinkan berdasarkan nilai rasio yang diperoleh dalam uji biodistribusi, dimana rasio jaringan tumor/kanker terhadap darah, hati, usus,

lambung dan limpa, yang menunjukkan nilai cukup besar pula dibandingkan rasio terhadap ginjal dan tulang. Hasil ini dapat digunakan dalam aplikasi klinis, bahwa untuk mendapatkan pencitraan yang baik dari suatu jaringan tumor/kanker dapat dilakukan pada 45 menit setelah injeksi $^{99m}\text{Tc-G-6-P}$.

Radiofarmaka $^{99m}\text{Tc-G-6-P}$ dapat dipastikan masuk ke jaringan tumor/kanker berdasarkan hasil yang ditunjukkan pada Gambar 4.e. Pada gambar tersebut tampak *uptake* yang signifikan pada jaringan tumor/kanker yang diambil dari tubuh tikus SD yang sebelumnya telah diinjeksi $^{99m}\text{Tc-G-6-P}$. Warna jingga yang dihasilkan pada pencitraan jaringan tersebut

menggambarkan adanya aktivitas dari ^{99m}Tc -G-6-P. Data dukung lainnya adalah dengan dilakukannya uji patologi sampel jaringan tumor/kanker. Pengujian tersebut bertujuan untuk mengetahui apakah jaringan yang diambil positif tumor. Pengujian dilakukan di laboratorium patologi anatomi Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin, Bandung, sesuai dengan prosedur yang berlaku. Dari hasil uji patologi dinyatakan jaringan yang diambil positif tumor seperti yang diperlihatkan pada Gambar 5.

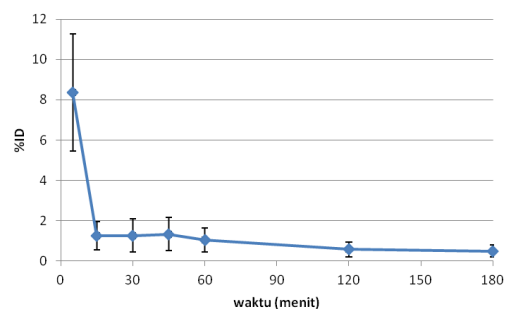


Gambar 5. Hasil uji patologi jaringan tumor pada tikus (*Rattus norvegicus* stock Sprague Dawley) yang diinduksi DMBA

Uji *blood clearance* dan uji *renal clearance* bertujuan untuk mengetahui laju pembuangan (ekskresi) ^{99m}Tc -G-6-P dari dalam tubuh melalui darah dan ginjal yang sebagian besar dikeluarkan melalui urin. Pada uji *blood clearance* yang dilakukan terhadap 3 ekor tikus SD bertumor, ^{99m}Tc -G-6-P sangat cepat diekskresikan dari dalam tubuh tikus, dimana pada 5 menit setelah injeksi radioaktivitasnya di dalam darah adalah sebesar 8,36%. Nilai tersebut langsung menurun drastis pada 15 menit setelah injeksi menjadi 1,25% dan nilainya

terus berkurang hingga 180 menit setelah injeksi (Gambar 6).

Untuk membandingkan dengan uji *blood clearance*, dilakukan uji *renal clearance* pada tikus SD yang telah diinjeksi ^{99m}Tc -G-6-P. Pada uji ini, ternyata tikus SD jarang mengeluarkan urin, yang mungkin disebabkan oleh kondisinya yang stres karena adanya tumor/kanker pada tubuhnya dan keberadaannya di dalam *metabolic cage* membuatnya tidak nyaman. Dalam rentang waktu kurang lebih 5 jam, tikus hanya mengeluarkan urin sebanyak 2 kali, sehingga hasil yang diperoleh tidak dapat digambarkan dalam grafik uji *renal clearance*. Dengan demikian, data yang diperoleh dalam uji *blood clearance* dianggap cukup mewakili sebagai data *clearance* ^{99m}Tc -G-6-P dari dalam tubuh tikus SD, karena kadar ^{99m}Tc -G-6-P di dalam darah berbanding terbalik dengan kadarnya di dalam urin.



Gambar 6. Grafik hasil uji *blood clearance* ^{99m}Tc -G-6-P dari tikus SD yang diinduksi DMBA.

4. KESIMPULAN

Uji biodistribusi radiofarmaka ^{99m}Tc -glukosa-6-fosfat pada interval waktu 15 menit setelah injeksi menunjukkan bahwa terjadi akumulasi radiofarmaka di dalam jaringan target yaitu jaringan kanker sebesar

6,23%. Namun demikian, selain di jaringan kanker, radiofarmaka juga diakumulasi cukup tinggi di tulang yaitu sebesar 23,99% pada 15 menit setelah injeksi, sehingga akan berpengaruh pada saat uji pencitraan. Radiofarmaka ini cepat dikeluarkan dari tubuh berdasarkan hasil uji *blood clearance* dan *renal clearance* yang menunjukkan bahwa aktivitas radiofarmaka di dalam tubuh sudah menurun drastis pada 15 menit setelah injeksi (1,25%).

Berdasarkan sifat biologis tersebut, diharapkan ^{99m}Tc -G-6-P dapat digunakan untuk mendeteksi keberadaan dan viabilitas sel kanker. Namun berdasarkan hasil uji biodistribusi dan uji pencitraan, ^{99m}Tc -G-6-P masih banyak terakumulasi di dalam tulang, sehingga perlu dilakukan peningkatan kualitas ^{99m}Tc -G-6-P dengan cara melakukan penandaan langsung terhadap kit-kering glukosa-6-fosfat (tidak menggunakan Na-pirofosfat sebagai pereduksi).

5. UCAPAN TERIMAKASIH

Ungkapan terima kasih yang sebesar-besarnya kami sampaikan kepada Ibu Nanny Kartini Oekar, Bapak Aang Hanafiah Ws., Bapak Iswahyudi, Bapak Ahmad Sidik, Bapak Epy Isabela, dan Saudari Witri Nuraeni dari PSTNT BATAN Bandung, serta rekan-rekan di Kedokteran Nuklir RSHS Bandung, atas kerja sama dan bantuan teknis selama penelitian ini berlangsung.

6. DAFTAR PUSTAKA

1. Montagnana M. and Lippi G. Cancer diagnostics: current concepts and future perspectives. *Ann Transl Med* 2017;5(13):268
2. Cristian PF, Watersram-Risch KM. Nuclear Medicine and PET/CT Technology and Techniques. Sixth edition. Mosby Elsevier. 2007.
3. Peller P, Subramaniam R, Guermazi A, et al editors. PET-CT and PET-MRI in Oncology, Medical Radiology, Diagnostic Imaging. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2012.
4. Saha GB. Fundamentals of Nuclear Medicine. Sixth Edition.. New York. Springer. 2010.p97.
5. Oekar N.K., Nuraeni W., Isabela E, Iswahyudi, Wongso H, Daruwati I dan Hanafiah A. Karakteristik Fisiko-Kimia dan Bioafinitas ^{99m}Tc -Glukosa-6-Fosfat Terhadap Jaringan Tumor Dalam Hewan Model. *Jurnal Sains dan Teknologi Nuklir Indonesia*. 2014. 15(1).19-34.
6. IAEA. Technical Reports Series No. 466 Technetium-99m Radiopharmaceuticals: Manufacture of Kits. Vienna. 2008. 19-23
7. Kowalsky RJ, Falen SW. Radiopharmaceuticals in Nuclear Pharmacy and Nuclear Medicine. Second Edition. Washington DC: American Pharmacists Association. 2004. 338-472.
8. Xiong QF, Chen Y. Deoxyglucose Compounds Labeled with Isotopes Different from ^{18}F -Fluoride : Is There a Future in Clinical Practice? *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*. 2008 : 23(3). 376-381. DOI :10.1089/cbr.2007.0443.

-
9. Cancer Chemoprevention Research Center. Modul Workshop Teknik Karsinogenesis In Vivo. Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada. Yogyakarta. 2009. 1-9.
 10. Daruwati I, Oekar NK, dan Wongso H. Uji biodistribusi pendahuluan ^{99m}Tc-glukosa-6-fosfat sebagai radiofarmaka untuk deteksi kanker. Prosiding Pertemuan Ilmiah Radioisotop, Radiofarmaka, Siklotron dan Kedokteran Nuklir: PRR BATAN;2013.
 11. Oekar NK, Nuraeni W, Isabela E, Iswahyudi, Wongso H, Daruwati I, dan Hanafiah A. Karakteristik Fisiko-Kimia dan Bioafinitas ^{99m}Tc-Glukosa-6-Fosfat terhadap Jaringan Tumor dalam Hewan Model. Jurnal Sains dan Teknologi Nuklir Indonesia 2014; 15(1): 19-34.
 12. Wongso H. dan Iswahyudi. Induksi kanker pada tikus putih Sprague Dawley sebagai hewan model dalam penelitian radiofarmaka. Prosiding Seminar Nasional Sains dan Teknologi Nuklir PTNBR - BATAN Bandung,2013.
 13. Fogelman I, Gnanasegaran G, Wall H. Radionuclide and Hybrid Bone Imaging. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2012.

