

## PREPARASI DAN UJI BIODISTRIBUSI SEDIAAN $^{153}\text{Sm}$ -MIKROSFER ALBUMIN UNTUK SINOVEKTOMI RADIASI

Widyastuti W\*, Swasono R.Tamat\*, Sardjoko\*\*, Teti Indrawati\*\*,  
Fatimah\*\*, Anna Aulya\*\*

### ABSTRAK

**PREPARASI DAN UJI BIODISTRIBUSI SEDIAAN  $^{153}\text{Sm}$ -MIKROSFER ALBUMIN UNTUK SINOVEKTOMI RADIASI.** Pengobatan rematoid arthritis selama ini dilakukan dengan cara pembedahan yaitu dengan mengangkat membran sinovial yang meradang yang disebut juga sinovektomi. Cara ini dianggap menyakitkan dan biayanya mahal, sehingga diupayakan untuk menggantikannya dengan cara sinovektomi radiasi. Telah dilakukan percobaan pembuatan mikrosfer albumin bertanda Samarium-153 yang akan digunakan untuk sinovektomi radiasi. Telah dilakukan serangkaian percobaan untuk memperoleh kondisi pembuatan mikrosfer albumin yang optimal meliputi waktu dan kecepatan pengadukan pada pembentukan partikel mikrosfer, dan variasi parameter yang mempengaruhi reaksi penandaan dengan  $^{153}\text{Sm}$  yang meliputi pH, jumlah natrium sitrat,  $\text{Sm}_2\text{O}_3$  dan jumlah mikrosfer albumin. Efisiensi penandaan diamati dengan cara memisahkan mikrosfer bertanda dari cairan supernatannya, kemudian mengukur prosentase radioaktivitas mikrosfer bertanda tersebut. Partikel albumin diharapkan berbentuk bulat berukuran rata rata 15-50  $\mu\text{m}$ , efisiensi penandaan lebih dari 80 % dan  $^{153}\text{Sm}$  terikat kuat pada partikel. Pengujian stabilitas *in-vitro*  $^{153}\text{Sm}$ - mikrosfer albumin dilakukan dengan cara mengamati ion  $^{153}\text{Sm}$  yang lepas dari partikel bila partikel albumin bertanda diinkubasi dalam larutan NaCl 0,9 % atau larutan HSA selama 7 hari, sedangkan uji *in-vivo* atau uji biodistribusi dilakukan dengan mengamati radioaktivitas pada sendi selama 7 hari setelah penyuntikan suspensi  $^{153}\text{Sm}$ -mikrosfer albumin secara intraartikular pada lutut tikus putih. Hasil percobaan menunjukkan bahwa kecepatan dan waktu pengadukan yang dapat menghasilkan partikel dengan bentuk dan ukuran yang diinginkan ialah 750 rpm selama 15 menit. Penandaan mikrosfer albumin dengan  $^{153}\text{Sm}$  menghasilkan efisiensi penandaan tertinggi pada kondisi pH 5-6, kadar natrium sitrat 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , kadar  $\text{Sm}_2\text{O}_3$  125  $\mu\text{g}/\text{mL}$  dan jumlah partikel mikrosfer albumin 10 mg. Sediaan mikrosfer  $^{153}\text{Sm}$ -mikrosfer albumin yang diperoleh stabil bila disimpan dalam lemari es sampai hari ke-5 dilihat dari % penandaannya.  $^{153}\text{Sm}$ -mikrosfer albumin disimpulkan telah dapat dibuat dan siap untuk uji klinis.

Kata kunci : Mikrosfer albumin, sinovektomi radiasi

\* Pusat Pengembangan Radioisotop dan Radiofarmaka, BATAN, Kawasan Puspiptek, Serpong, Tangerang

\*\* Fakultas Farmasi Universitas Pancasila, Jakarta

## ABSTRACT

**PREPARATION AND BIODISTRIBUTION STUDY OF  $^{153}\text{Sm}$ -ALBUMIN MICROSPHERES AS RADIOSYNOVECTOMY AGENT.** Treatment of rheumatoid arthritis previously was done by inflamed synovial membrane surgery called synovectomy. The conventional synovectomy was costly and inconvenient method for the patients, therefore alternative method using radiation synovectomy was considered. Preparation of  $^{153}\text{Sm}$  albumin microspheres as radiosynovectomy agent has been carried out. Experiments have been carried out to decide optimal conditions of preparation, such as speed and time of stirring to form microspheres, and to find optimal condition in labelling the microspheres, such as pH, content of sodium citrate, samarium oxide and the amount of microspheres. The albumin particles were expected as spheres with 15-50  $\mu\text{m}$  in diameter, high labelling efficiency and  $^{153}\text{Sm}$  is strongly bound to the microspheres. *In-vitro* and *in-vivo* stability were tested by observing  $^{153}\text{Sm}$  released from the particles after incubating the labelled particles in saline and human serum albumin solution for one week, and after administration of labelled particles into Wistar rats via intraarticular injection through one of its knee joint. The result shows the optimal speed and time of stirring to obtain desired shape and size of the particles was 750 rpm in 15 minutes, while the optimal formulation to obtain high labelling efficiency was at pH 5-6, containing 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  of sodium citrate, 125  $\mu\text{g}/\text{mL}$  of samarium oxide and 10 mg of albumin microspheres. The preparation was stable up to 5 days. In conclusion the  $^{153}\text{Sm}$ -albumin microspheres can be produced and is ready for clinical trial.

Key words : Albumin microspheres, radiosynovectomy

## PENDAHULUAN

Di Indonesia diketahui banyak penyakit yang menyerang tulang dan persendian. Pengobatan menggunakan radioisotop telah sering dilakukan, antara lain menggunakan  $^{32}\text{P}$ ,  $^{89}\text{Sr}$ ,  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP, dan  $^{186}\text{Re}$ -HEDP yang bersifat paliatif dan digunakan untuk pengobatan kanker tulang. Penanggulangan penyakit arthritis rematoid selama ini dilakukan dengan cara pembedahan/pengangkatan membran sinovial yang meradang, yang dikenal dengan istilah sinovektomi, namun cara ini sangat sulit dan tidak nyaman. Dengan ditemukannya metoda alternatif menggunakan radioisotop pemancar radiasi pengion  $\beta^-$  yang akan menghancurkan eksudat yang ada pada daerah peradangan, dan menghilangkan rasa sakit (paliatif), maka tindakan pembedahan tidak perlu dilakukan lagi [1,2].

Kriteria radiofarmaka untuk terapi antara lain ialah radioisotop yang digunakan bersifat pemancar  $\beta^-$  dengan waktu paruh fisis yang relatif panjang dan energi yang relatif tinggi, dan disamping itu dapat juga bersifat pemancar  $\gamma$  dengan energi yang relatif rendah untuk pencitraan. Radiofarmaka harus dapat terakumulasi pada jaringan sasaran sebanyak dan sesegera mungkin, sedangkan pada organ lain sekecil mungkin [3].

Untuk mengobati peradangan pada sendi diperlukan radiofarmaka pemancar  $\beta^-$  dan  $\gamma$  yang disuntikkan langsung pada persendian yang sakit (intraartikular), karena tidak ada mekanisme/dinamika sistemik yang dapat membawa radiofarmaka ke persendian. Masalah yang sering timbul pada penggunaan metoda sinovektomi radiasi ialah adanya dosis radiasi yang tidak diharapkan pada jaringan normal, yang disebabkan oleh lolosnya radiofarmaka dari sendi ke dalam peredaran darah, yang banyak ditemukan pada penggunaan sediaan koloid anorganik. Untuk mengatasi masalah tersebut telah dikembangkan radiofarmaka yang berbentuk suspensi organik, antara lain  $^{153}\text{Sm}$ -Human Serum Albumin ( $^{153}\text{Sm}$ -HSA) atau disebut juga  $^{153}\text{Sm}$ -mikrosfer albumin. Radiofarmaka lain yang sudah dikembangkan untuk penggunaan sinovektomi radiasi antara lain ialah  $^{165}\text{Dy}$ -hidroksida,  $^{153}\text{Sm}$ -ferihidroksimikroagregat ( $^{153}\text{Sm}$ -FHMA),  $^{153}\text{Sm}$ -hidroksiapatit, dan lain lain [1,4].

Dari literatur diperoleh informasi bahwa partikel mikrosfer albumin yang dapat digunakan untuk sinovektomi radiasi harus berukuran lebih kecil dari  $75\ \mu\text{m}$  dan lebih besar dari  $5\ \mu\text{m}$  atau pada umumnya berukuran antara  $15 - 50\ \mu\text{m}$ , dan dapat berada pada jaringan sasaran dalam waktu relatif lama, dan sekecil mungkin lolos ke dalam peredaran darah [4].

Tujuan pengembangan ini ialah untuk memperoleh teknik pembuatan sediaan  $^{153}\text{Sm}$ -mikrosfer albumin yang akan digunakan sebagai perangkat sinovektomi radiasi. Formula yang baik ditetapkan berdasarkan beberapa kriteria, antara lain ialah ikatan  $^{153}\text{Sm}$  dengan mikrosfer albumin kuat dan stabil; efisiensi penandaan tinggi, partikel mikrosfer berbentuk bulat dengan ukuran yang sesuai yaitu  $15 - 50\ \mu\text{m}$  serta relatif stabil berada di dalam persendian selama sedikitnya 7 hari.

Pengujian *in-vitro* dilakukan dengan mengamati terlepasnya ion  $^{153}\text{Sm}$  dari mikrosfer albumin yang diinkubasi dalam larutan NaCl 0,9 % dan larutan HSA selama 7 hari, sedangkan pengujian *in-vivo* dilakukan dengan mengamati terlepasnya ion  $^{153}\text{Sm}$  dari persendian/tempat penyuntikan ke jaringan organ lain.

## TATA KERJA

### Bahan dan peralatan

Bahan yang digunakan adalah Human Serum Albumin (HSA) (Fluka), minyak zaitun (Altivo),  $^{153}\text{SmCl}_3$  (P2RR-BATAN),  $\text{Sm}_2\text{O}_3$  (Sigma), NaCl 0,9 % (IPHA), air steril untuk injeksi (IPHA), serta bahan kimia lainnya (Merck) yaitu n-heksan, dietil eter, paraffin cair, natrium sitrat dihidrat, asam klorida dan natrium hidroksida dan hewan percobaan tikus putih.



Peralatan yang digunakan ialah pengaduk magnetik (Biostir Wheaton), penangas minyak, pompa vakum (Precision), pH meter (Orion Research), alat sentrifuga (Damon/EC Division), mikroskop yang dilengkapi hemositometer, alat pencacah gamma (Capintec), Scanning Electron Microscope (SEM) serta peralatan penunjang lain.

### **Metoda penelitian.**

Mikrosfer albumin ini dibuat dengan cara mendenaturasi emulsi HSA dalam minyak nabati menggunakan pemanasan dan pengadukan. Kecepatan dan waktu pengadukan diperkirakan dapat mempengaruhi ukuran partikel, sedangkan ukuran partikel dapat mempengaruhi stabilitas sediaan bertanda di dalam jaringan sasaran. Untuk menentukan kondisi pembentukan mikrosfer albumin yang terbaik, dilakukan serangkaian percobaan dengan memvariasi kecepatan dan waktu pengadukan pada pembentukan emulsi HSA-minyak nabati. Parameter yang diamati adalah jumlah partikel berukuran 15 - 50  $\mu\text{m}$ .

Untuk memperoleh efisiensi penandaan yang terbaik, dilakukan serangkaian percobaan dengan memvariasi pH, jumlah natrium sitrat, jumlah samarium oksida (Sm yang tidak radioaktif sebagai "carrier") dan jumlah mikrosfer albumin yang digunakan.

Karena terlepasnya radiofarmaka dari persendian ke organ lain dapat memberikan paparan radiasi yang tidak diinginkan pada jaringan normal, maka perlu dibuat simulasi pengujian kestabilan partikel bertanda dalam larutan NaCl 0,9 % dan larutan HSA 1 % selama beberapa hari, serta didukung dengan pengujian biodistribusi pada hewan percobaan.

### ***Pembuatan partikel mikrosfer albumin***

Mikrosfer albumin dibuat dengan cara menambahkan 0,8 mL larutan HSA 20 % tetes demi tetes ke dalam 100 mL minyak zaitun di dalam gelas piala sambil diaduk dengan kecepatan divariasi antara 750 rpm sampai 1150 rpm, dan waktu divariasi 5 menit sampai 45 menit. Pengadukan dilakukan selama 5, 15, 30 dan 45 menit, dengan kecepatan 750, 950 dan 1150 rpm. Kemudian campuran dipanaskan secara bertahap di dalam penangas minyak hingga suhu 140 °C - 160 °C dalam waktu 30 menit, dan pengadukan pada suhu tersebut dipertahankan selama 1 jam. Gelas berisi suspensi yang terbentuk didinginkan segera dengan bantuan air mengalir dan mikrosfer albumin dicuci tiga kali dengan 50 mL n-heksana untuk membuang sisa minyak, dan akhirnya mikrosfer disaring dengan kertas saring Whatman 40 dengan penyaring vakum.



Partikel yang diamati menggunakan hemositometer di bawah mikroskop dan dihitung jumlahnya ialah yang berukuran 5 - 15  $\mu\text{m}$ , 15 - 25  $\mu\text{m}$ , 25 - 35  $\mu\text{m}$ , 35 - 45  $\mu\text{m}$ , 45 - 55  $\mu\text{m}$  dan lebih dari 75  $\mu\text{m}$ . Partikel yang memenuhi syarat adalah yang berbentuk bulat dan berukuran 15 - 50  $\mu\text{m}$  dalam jumlah yang dominan.

### Penandaan mikrosfer albumin dengan $^{153}\text{Sm}$

$^{153}\text{Sm}$  diperoleh dengan mengiradiasi 10 mg  $\text{Sm}_2\text{O}_3$  kemudian dilarutkan dalam 3 mL HCl 1N dan diencerkan dengan 3 mL air. Larutan  $^{153}\text{Sm}$ -sitrat dipersiapkan dengan menambahkan 0,5 mL larutan 5%  $\text{SmCl}_3$  (yang mengandung 10% HCl 0,1N) dan 0,1 mL larutan  $^{153}\text{SmCl}_3$  ke dalam 1 mL larutan 4,2 % natrium sitrat, kemudian diaduk dan dipanaskan selama 5 menit dalam penangas air mendidih. Penandaan  $^{153}\text{Sm}$  mikrosfer albumin dilakukan dengan menambahkan larutan  $^{153}\text{Sm}$ -sitrat ke dalam 10 mg mikrosfer albumin. Campuran diaduk dan diatur pHnya pada 3, 4, 5, 6, 7 dan 8, kemudian dipanaskan selama 5 menit dalam penangas air mendidih, kemudian didinginkan pada suhu kamar.

Suspensi diukur dengan alat pencacah  $\gamma$  untuk menentukan radioaktifitas total. Suspensi kemudian disentrifuga dengan kecepatan 1200 rpm selama 15 menit dan mikrosfer dipisahkan dari supernatannya.

Mikrosfer dicuci dengan 5 mL larutan NaCl 0,9% kemudian disentrifuga dan dipisahkan kembali dari supernatannya, dan akhirnya mikrosfer dan supernatan diukur radioaktifitasnya.

$$\text{Efisiensi penandaan} = \frac{(\text{cacahan total} - \text{cacahan supernatan})}{(\text{cacahan total})} \times 100\%$$

Untuk memperoleh efisiensi penandaan yang optimal, dilakukan variasi pH dan variasi komposisi bahan yang digunakan meliputi jumlah Na-sitrat, jumlah  $\text{Sm}_2\text{O}_3$  (non radioaktif) dan jumlah mikrosfer albumin.

### Uji kestabilan partikel bertanda

Partikel  $^{153}\text{Sm}$ -mikrosfer albumin yang terbentuk diuji kestabilannya secara *in-vitro* menggunakan larutan NaCl 0,9 % dan larutan HSA 1% sebagai simulasi cairan tubuh manusia. Sepuluh miligram  $^{153}\text{Sm}$  mikrosfer albumin

disuspensikan di dalam masing-masing 3 mL larutan NaCl 0.9 % dan 3 mL larutan HSA 1 %, disimpan pada suhu kamar kemudian setiap hari diambil 500  $\mu$ L cuplikan untuk diukur radioaktifitasnya. Demikian dilakukan selama 7 hari.

### ***Uji Biodistribusi***

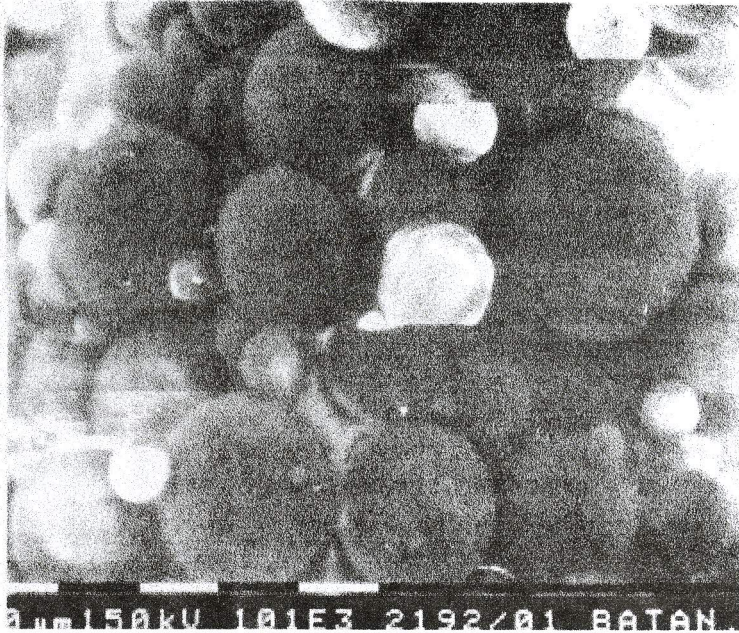
Sepuluh milligram  $^{153}\text{Sm}$  mikrosfer albumin disuspensikan dalam 2 mL larutan NaCl 0,9 %. Dengan menggunakan syringe 1 mL, 200  $\mu$ L suspensi tersebut diukur radioaktifitas totalnya, dan disuntikkan pada sendi lutut kaki tikus yang telah diketahui berat badannya. Penyuntikan dilakukan pada 7 ekor tikus jantan dengan umur dan berat badan kurang lebih sama. Setiap hari 1 ekor tikus dibedah dan diambil jaringan organ tertentu dan ditimbang, serta kemudian masing masing diukur radioaktivitasnya. Jaringan/organ yang diambil yaitu sendi kaki (tempat penyuntikan), darah, hati, otot, ginjal, tulang, kandung kemih, usus halus, limpa, paru-paru dan jantung.

## **HASIL DAN PEMBAHASAN**

Hasil evaluasi pengaruh waktu dan kecepatan pengadukan terhadap bentuk dan ukuran partikel menunjukkan bahwa kombinasi waktu dan kecepatan pengadukan 5 menit, 750 rpm menghasilkan partikel berbentuk bulat yang sebagian besar berukuran 15 - 55  $\mu\text{m}$  (82 %) dan 55 - 65  $\mu\text{m}$  (2,5 %), sisanya berukuran kurang dari 15  $\mu\text{m}$ . Sedangkan kombinasi 15 menit, 750 rpm menghasilkan partikel yang sebagian besar berukuran 15 -55  $\mu\text{m}$  (71 %) dan tidak ada partikel berukuran 55 - 65 $\mu\text{m}$ , serta sisanya berukuran kurang dari 15  $\mu\text{m}$ . Demikian pula pada kombinasi 5 menit, 950 rpm. Pada kombinasi waktu dan kecepatan pengadukan lainnya diperoleh partikel yang sebagian besar berukuran 5 - 15  $\mu\text{m}$  (40-70 %). Kecepatan pengadukan pada 1150 rpm pada berbagai variasi waktu menghasilkan partikel berukuran 5 - 15  $\mu\text{m}$  dalam jumlah yang dominan (Tabel 1a-1c dan Gambar 2a -2c).

Dari data yang diperoleh tersebut terlihat bahwa bertambahnya waktu dan kecepatan pengadukan meningkatkan jumlah partikel yang lebih kecil (5 - 15  $\mu\text{m}$ ). Hal ini mudah dipahami karena kecepatan pengadukan yang lebih tinggi dan waktu pengadukan yang lebih lama akan terjadi goncangan dan benturan antar partikel yang terus menerus pada emulsi albumin sehingga menghasilkan sistem dispersi yang lebih halus.



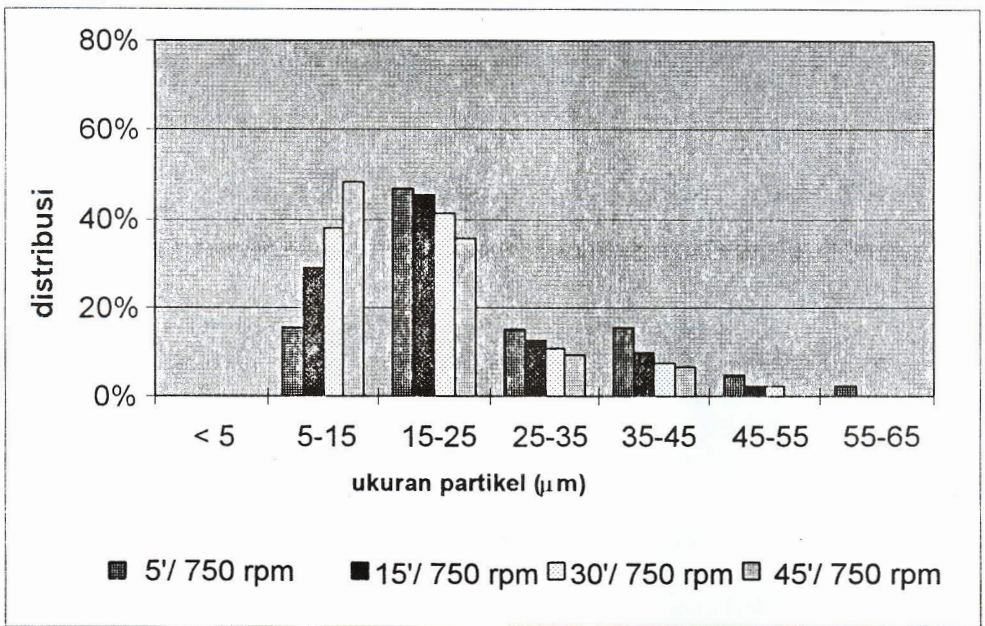


Gambar 1. Penampakan mikrosfer albumin dengan *Scanning Electron Microscope*.

Tabel 1a. Efek waktu dan kecepatan pengadukan (750 rpm) pada distribusi ukuran partikel mikrosfer albumin

$\phi$ partikel ( $\mu\text{m}$ )	% distribusi partikel			
	5'/750 rpm	15'/750 rpm	30'/750 rpm	45'/750 rpm
< 5	0	0	0	0
5-15	15,5	29	38	48,5
15-25	47	45,5	41	35,5
25-35	15	13	11	9,5
35-45	15,5	10	7,5	6,5
45-55	4,5	2,5	2,5	0
55-65	2,5	0	0	0

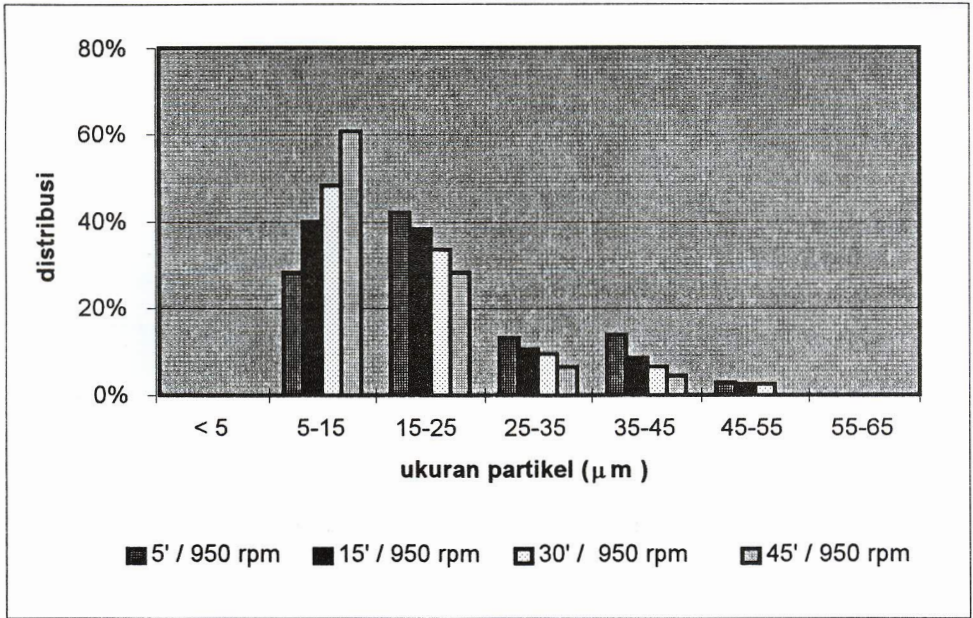




**Gambar 2a.** Efek waktu dan kecepatan pengadukan (750 rpm) pada distribusi ukuran partikel.

**Tabel 1b.** Efek waktu dan kecepatan pengadukan (950 rpm) pada distribusi ukuran partikel mikrosfer albumin.

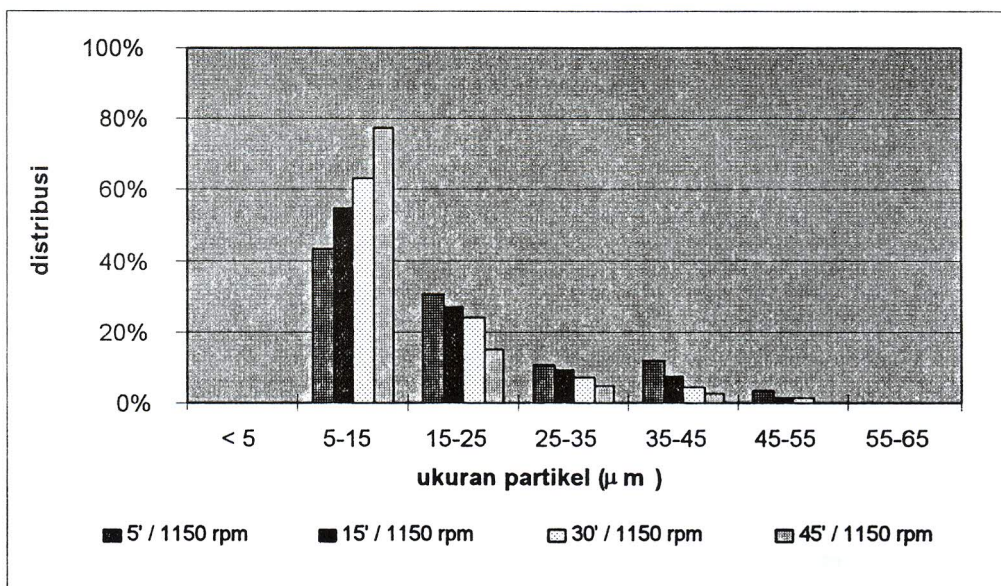
φ partikel (µm)	% distribusi partikel			
	5'/950rpm	15'/950rpm	30'/950rpm	45'/950rpm
< 5	0	0	0	0
5-15	28	40	48	61
15-25	42	38,5	33,5	28
25-35	13	10,5	9,5	6,5
35-45	14	8,5	6,5	4,5
45-55	3	2,5	2,5	0
55-65	0	0	0	0



**Gambar 2b.** Efek waktu dan kecepatan pengadukan (950 rpm) pada distribusi ukuran partikel.

**Tabel 1c.** Efek waktu dan kecepatan pengadukan (1150 rpm) pada distribusi ukuran partikel mikrosfer albumin

$\phi$ partikel ( $\mu\text{m}$ )	% distribusi partikel			
	5' / 1150 rpm	15' / 1150 rpm	30' / 1150 rpm	45' / 1150 rpm
< 5	0	0	0	0
5-15	43,5	54,5	63	77,5
15-25	30,5	27	24	15
25-35	10,5	9,5	7	5
35-45	12	7,5	4,5	2,5
45-55	3,5	1,5	1,5	0
55-65	0	0	0	0



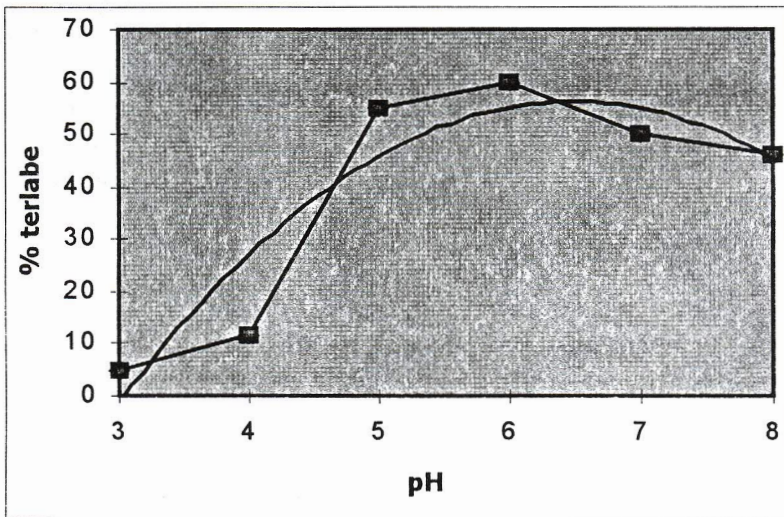
**Gambar 2c.** Efek waktu dan kecepatan pengadukan (1150 rpm) pada distribusi ukuran partikel

Variasi kondisi penandaan menunjukkan pH 5 dan 6 memberikan % penandaan terbesar yaitu 55 – 60 %, variasi kadar Na-sitrat dari 2 µg/mL hingga 125 µg/mL pada pH terpilih menunjukkan kadar 10 µg/mL memberikan penandaan terbesar yaitu 82,5 %. Variasi kadar Sm<sub>2</sub>O<sub>3</sub> dari 5 µg/mL hingga 150 µg/mL suspensi pada kondisi pH dan kadar Na sitrat terpilih menunjukkan kadar Sm<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 125 µg/mL memberikan penandaan terbesar yaitu 82,4 % sedangkan variasi jumlah mikrosfer albumin tidak memberikan perbedaan yang berarti (Tabel 2 dan Gambar 3a – 3d). Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa pH 5 - 6 merupakan pH optimal untuk reaksi pembentukan Sm-sitrat, demikian pula kadar optimal Na-sitrat dan Sm<sub>2</sub>O<sub>3</sub> yang dihasilkan sesuai dengan stoikiometri reaksi pembentukan Sm-sitrat. Variasi jumlah mikrosfer albumin menunjukkan bahwa jumlah minimum mikrosfer yang digunakan (10 mg) cukup untuk mengikat sebagian besar <sup>153</sup>Sm sitrat melalui reaksi yang kemungkinan adalah reaksi pembentukan senyawa khelat.

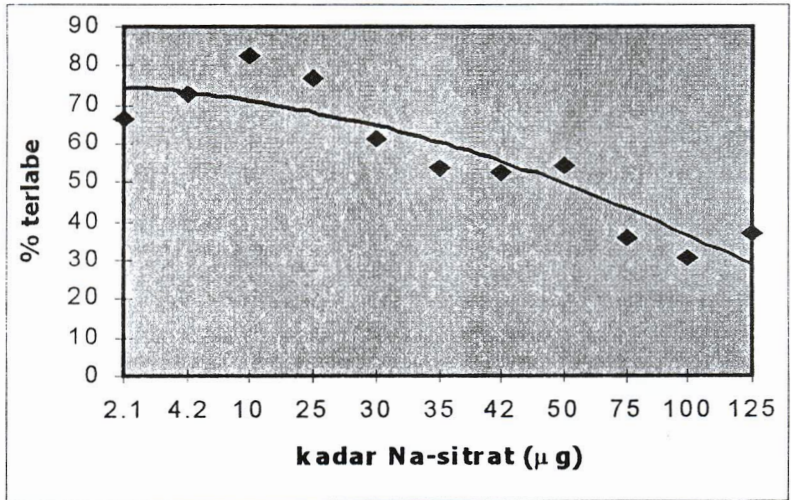


**Tabel 2.** Efek pH, kadar Na-sitrat, Sm<sub>2</sub>O<sub>3</sub> dan jumlah mikrosfer pada % penandaan <sup>153</sup>Sm-mikrosfer albumin

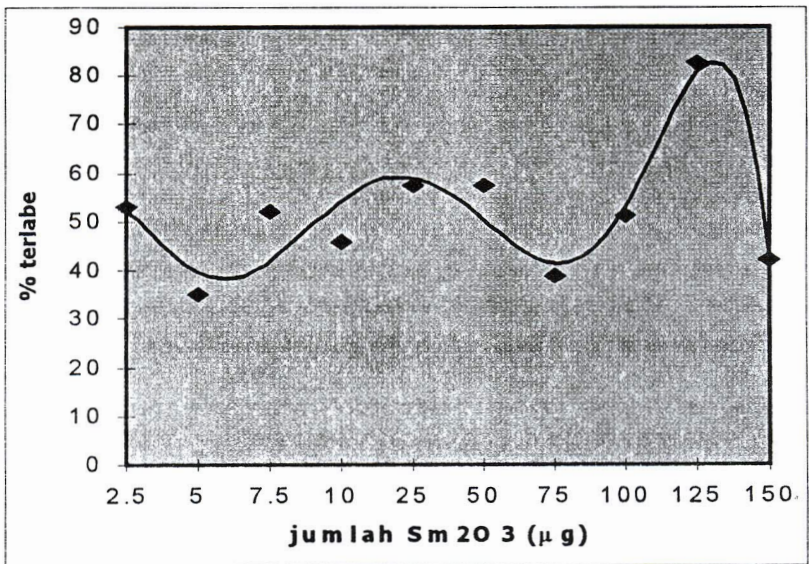
pH		Kadar Na-sitrat		Kadar Sm <sub>2</sub> O <sub>3</sub>		Jumlah mikrosfer	
pH	% terlabel	µg/mL	% terlabel	µg/mL	% terlabel	mg	% terlabel
3	4.9	2.1	66.5	2.5	52.9	10	84
4	11.3	4.2	72.5	5	34.9	20	79.2
5	54.9	10	82.5	7.5	51.9	30	86.9
6	59.7	25	76.9	10	45.9	40	86
7	50	30	61.4	25	57.5	50	87.1
8	45.9	35	53.9	50	57.2	60	85
		42	52.6	75	38.8		
		50	54.5	100	51		
		75	36	125	82.4		
		100	30.7	150	42		
		125	37.2				



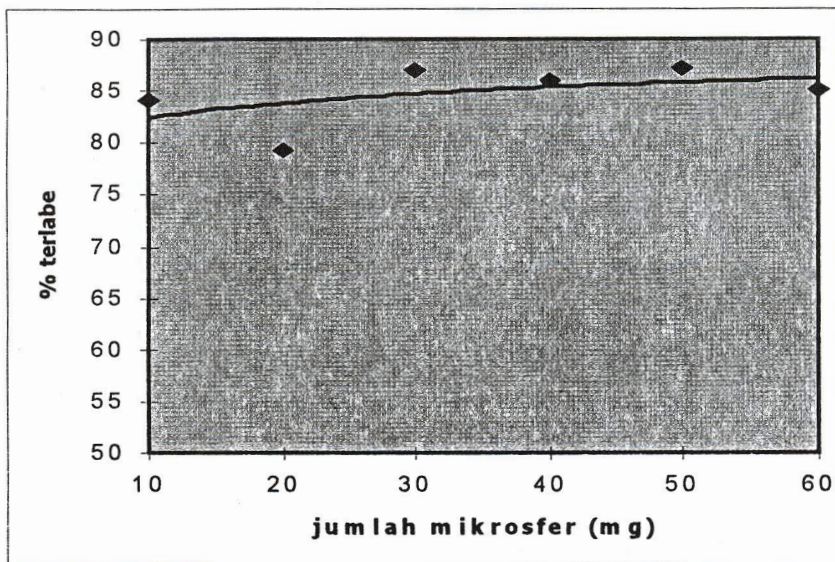
**Gambar 3a.** Efek pH pada % pelabelan



Gambar 3b. Efek Na-Sitrat pada % pelabelan



Gambar 3c. Efek  $\text{Sm}_2\text{O}_3$  ( $\mu\text{g}$ ) pada % pelabelan



Gambar 3d. Efek mikrosfer pada % pelabelan

Pengujian stabilitas sediaan mikrosfer bertanda secara *in vitro* menunjukkan bahwa perlakuan perendaman mikrosfer bertanda  $^{153}\text{Sm}$  dalam larutan NaCl 0,9 % selama 1-7 hari pada suhu kamar tidak mengakibatkan adanya pelepasan radioisotop  $^{153}\text{Sm}$  dari partikel bertanda. Tetapi bila perlakuan perendaman dilakukan dalam larutan HSA 1 % teramati terjadinya pelepasan  $^{153}\text{Sm}$  dari partikel bertanda setelah hari ke 6 (Tabel 3 dan Gambar 4a).

Hal tersebut di atas diduga disebabkan terganggunya ikatan albumin-sitrat pada mikrosfer bertanda oleh adanya molekul albumin dalam larutan HSA. Kesimpulan ini diperkuat dengan hasil pengujian *in vivo* pada tikus putih yang menunjukkan terjadinya penurunan % radioaktivitas pada sendi tempat penyuntikan setelah hari ke-5 (Tabel 3 dan Gambar 4b), dimana sebagian kecil  $^{153}\text{Sm}$  terlepas dari mikrosfer dan masuk ke dalam peredaran darah dan/atau terkumpul pada karkas.

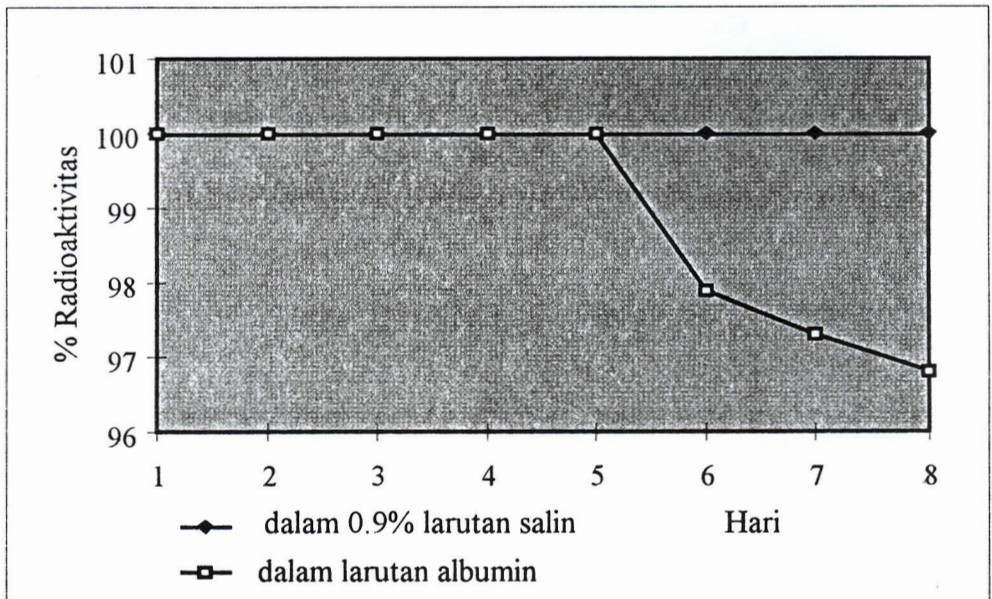


**Tabel 3.** Uji stabilitas in vitro dan in vivo sediaan  $^{153}\text{Sm}$  mikrosfer albumin

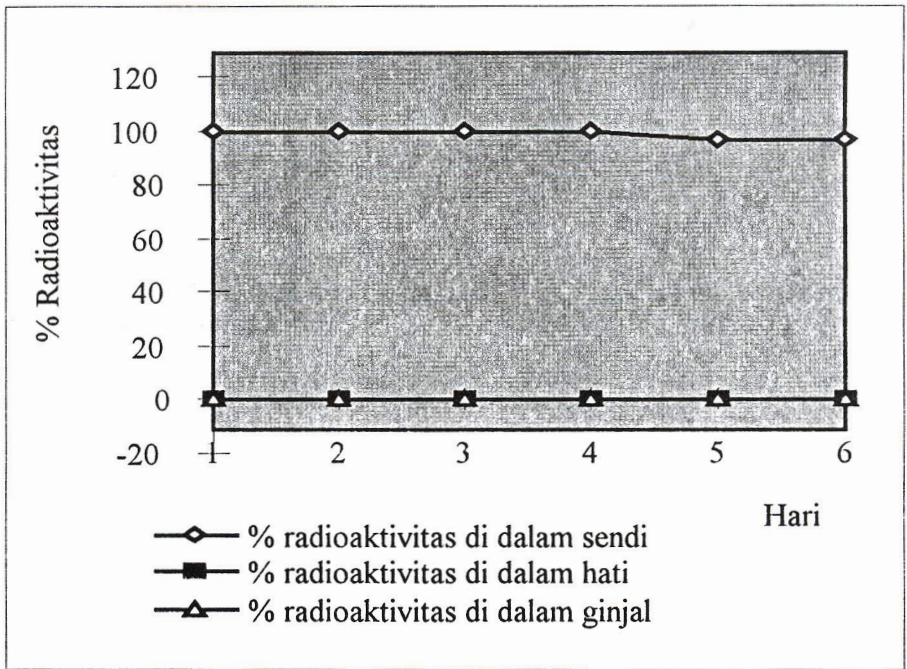
% Kedioaktifan terikat pada partikel			% Keradioaktifan dalam organ tikus normal			
Hari	Dalam larutan salin	Dalam larutan albumin	Hari	% dalam sendi	% dalam hati	% dalam ginjal
1	100	100	1	100	0	0
2	100	100	2	100	0	0
3	100	100	3	100	0	0
4	100	100	4	100	0	0
5	100	100	5	96.7*)	0	0
6	100	97.9	6	96.6*)	0	0
7	100	97.3				
8	100	96.8				

**Keterangan :**

\*) Sisa radioaktivitas terdapat pada karkas (organ yang tidak diambil secara terpisah untuk pengukuran keradioaktifan)



**Gambar 4a.** Stabilitas in vitro  $^{153}\text{Sm}$ -mikrosfer albumin.



Gambar 4b. Stabilitas in vivo  $^{153}\text{Sm}$ -mikrosfer albumin.

## KESIMPULAN

Dari serangkaian percobaan yang dilakukan diperoleh kesimpulan bahwa kombinasi kecepatan dan waktu pengadukan 750 rpm/15 menit memberikan hasil terbaik yaitu partikel berukuran 15 - 50  $\mu\text{m}$  sebanyak 71 %. Variasi kondisi penandaan menunjukkan adanya pengaruh pH, kadar natrium sitrat dan  $\text{Sm}_2\text{O}_3$  terhadap efisiensi penandaan  $^{153}\text{Sm}$ -mikrosfer albumin, dan formula terbaik yang diperoleh ialah mengandung 10  $\mu\text{g}$  natrium sitrat, 125  $\mu\text{g}$   $\text{Sm}_2\text{O}_3$  dan 10 mg mikrosfer albumin dengan pH reaksi penandaan 5-6.

Sediaan  $^{153}\text{Sm}$ -mikrosfer albumin cukup stabil sampai hari ke lima, baik secara in vitro maupun in vivo. Sampai dengan hari ke lima tersebut belum terjadi pelepasan radioisotop  $^{153}\text{Sm}$  secara signifikan.

---

**DAFTAR PUSTAKA.**

1. B.N. BOWEN, J. DARRACOT, and E.S. GARNETT, “<sup>90</sup>Yttrium Citrate Colloid for Radioisotope Synovectomy”, **Nuclear Pharmacy**, (1975) 1027-1054.
2. E. DEUTCH, “Radiation Synovectomy Revisited”, **Eur. J.Nucl.Med.**, **20** [11], (1993) 1113-1127.
3. S.R. TAMAT, “Perkembangan Radiofarmaka untuk Diagnosa dan Terapi”, **Seminar Sehari Radiofarmaka FF-UGM**, Yogyakarta, 6 Juli (1994) 1-14.
4. M.G. ARGUELLES, et al , “Production and Quality Control of Radiotherapeutic Radiopharmaceuticals”, **Commision Nacional de Energia Atomica, Centro Atomico Ezeiza**, Buenos Aires, Republica Argentina (1996) 1 - 8.