

---

## **UJI BIODISTRIBUSI DAN UJI PREKLINIS MIKROSFER GELAS-P-32 UNTUK PENGOBATAN KANKER**

Laksmi A., Djoharly C., Ratlan P., Widyastuti W., Purwoko, Sri Bagiawati  
Sri Setiyowati, Abidin, Sri Aguswarini

Pusat Pengembangan Radioisotop dan Radiofarmaka, BATAN, Serpong

### **ABSTRAK**

**UJI BIODISTRIBUSI DAN UJI PREKLINIS MIKROSFER GELAS-P-32 UNTUK PENGOBATAN KANKER.** Radiofarmaka telah menunjukkan manfaat lebih unggul dan spesifik bila dibandingkan dengan teknik pelayanan kesehatan lain, terutama untuk keperluan diagnosis dan terapi beberapa penyakit mematikan seperti kanker. Mikrosfer gelas-P-32 ( P-32 GMS ) adalah salah satu sediaan baru radiofarmaka untuk terapi dengan cara radiasi interna beberapa penyakit kanker ganas seperti penyakit kanker hati. Mikrosfer gelas-P-32 ini disiapkan dengan cara mengiradiasikan mikrosfer gelas-P-31 dengan neutron di reaktor nuklir, kemudian sediaan disuntikkan ke daerah yang terkena kanker Untuk memudahkan penyuntikan pada sediaan ini perlu ditambahkan larutan pensuspensi, yaitu campuran dari PVP 16 %, dekstrose 50% dan salin. Mengingat ukuran mikrosfer ini spesifik yaitu 40-60  $\mu\text{m}$  maka pemilihan jarum suntik perlu dilakukan agar P-32 GMS yang diinjeksikan maksimal bisa masuk ke daerah sasaran, dan mikrosfer tidak mengalami kerusakan karena gesekan dengan permukaan dalam jarum. Uji biodistribusi perlu dilakukan untuk melihat apakah P-32 GMS yang telah diinjeksikan terakumulasi ke daerah penyuntikan atau terdistribusi ke organ – organ lain yang tidak dikehendaki, Hewan percobaan yang dipakai adalah mencit dengan penyuntikan dilakukan pada otot paha kanan. Hasil biodistribusi pada 1, 3 dan 24 jam setelah injeksi menunjukkan 100 % aktivitas P-32 GMS terakumulasi di daerah penyuntikan. Hasil biodistribusi pada 5 jam setelah penyuntikan menunjukkan adanya penimbunan aktivitas di organ lambung selain penimbunan aktivitas di daerah penyuntikan, namun hal ini diduga karena terjadi kontaminasi akibat kesalahan kerja.

Kata Kunci : Radiofarmaka, Mikrosfer gelas, P-32, iradiasi, uji biodistribusi, kanker

### **ABSTRACT**

**BIODISTRIBUTION AND PRECLINICAL TEST OF P-32 GLASS MICROSPHERES FOR CANCER THERAPY.** The superiority of radiopharmaceutical compare to the other techniques of medical services, especially for diagnosis and therapy of several deadly diseases such as cancer, shows that this technique is more specific and accurate. P-32-Glass microsphere (P-32 GMS) is one of the radiopharmaceuticals developed recently for therapy using internal radiation method for several malignant cancers, such as hepatic cancer. The P-32 GMS was prepared by irradiating P-31 GMS with neutron at a

nuclear reactor, then the preparation was injected to the cancerous infected area. To make easy injection, it needs suspension agent that was including PVP, dextrose and saline with a composition of 16% PVP - 50% dextrose - saline as 2 : 3 : 3 (v/v/v). As microsphere size should be maintained at 40-60  $\mu\text{m}$ , the injection needle was selected properly in order to remain the particle size of P-32 GMS unchanged when the friction occurs between microspheres and the inside surfaces of the needle. The injection needle used was needle produced by BD with a typical size of 20 G1 Tw. Biodistribution studies were carried out after 1, 3, 5 and 24 hour of injection. Experimental results for 1, 3 and 24 hour post-injection studies showed that 100% activity of P-32 GMS was accumulated at the injected area. For 5 hour post-injection study, accumulation of P-32 GMS activity was also found at stomach besides the injected area, but it was presumed as working error.

Keywords : Radiopharmaceutical , glass microspheres , P-32, biodistribution, , cancer.

## PENDAHULUAN

Penyakit kanker menempati urutan atas sebagai penyebab kematian di Indonesia. Berbagai upaya telah dilakukan untuk pengobatan penyakit ini, antara lain pengobatan dengan cara radiasi interna. Hal yang menarik perhatian dari cara tersebut adalah radiasi dikonsentrasikan langsung ke bagian yang terkena kanker, sehingga jaringan yang normal tidak mengalami kerusakan. Keuntungan lain cara ini adalah tidak menimbulkan komplikasi, aman, serta mempunyai efek anti karsinogenik [3].

Salah satu cara pengobatan radiasi interna yang telah dikembangkan dewasa ini adalah dengan menggunakan partikel keramik dan mikrosfer resin, yang berperan sebagai pengikat radionuklida. Partikel keramik dan mikrosfer resin ini memiliki ketahanan kimia tidak begitu baik, sehingga radionuklida tersebut mudah terlepas dan masuk ke dalam aliran darah yang selain akan menimbulkan keracunan pada tubuh juga dapat menyebabkan paparan radiasi terhadap bagian organ yang sehat. Penggunaan mikrosfer gelas yang ditandai nuklida radioaktif P-32 untuk keperluan terapi telah dikembangkan oleh Ehhard dkk. [1] dan Wenhao dkk. [2]. Sediaan mikrosfer gelas -P-32 ini (P-32 GMS) mempunyai ketahanan kimia yang tinggi, laju kecepatan pelepasan radionuklida sangat rendah dan sangat sesuai penggunaannya untuk kedokteran nuklir. Penelitian ini bertujuan untuk mengamati distribusi aktivitas P-32 GMS dalam tubuh hewan percobaan. Dalam makalah ini dilaporkan hasil uji biodistribusi mikrosfer gelas bertanda P-32 sebagai radiofarmaka terapi kanker hati.

## TATA KERJA

### Bahan dan peralatan.

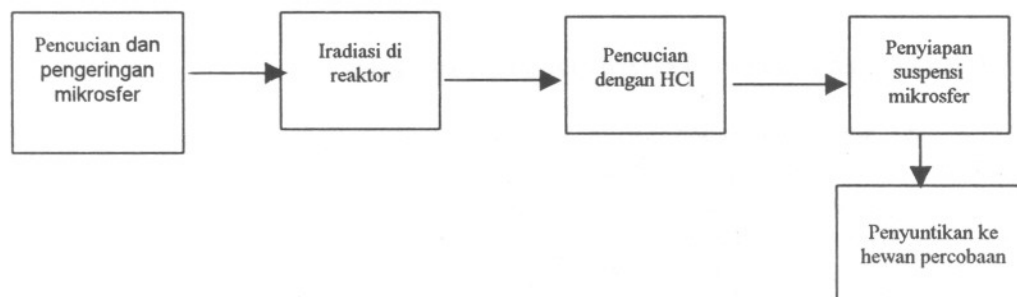
Mikrosfer gelas-P-31 diperoleh dari Nuclear Power Institute of China, Chengdu, China. Bahan kimia Polivinil pirolidon (PVP) dan dekstrose diperoleh dari Merck sedangkan larutan NaCl fisiologis dan air steril untuk injeksi diperoleh dari IPHA. Uji biodistribusi dilakukan dengan menggunakan mencit.

Pengukuran keradioaktifan dilakukan dengan menggunakan pencacah kamar ionisasi (GIC) buatan Biodex Medical System model 086-265 dan kalorimeter buatan Tokyo Riko model MPC-111.

### Penyiapan mikrosfer gelas-P-32.

Mikrosfer gelas-P-32 disiapkan berdasarkan skema pada Gambar 1. Mikrosfer gelas-P-31 sebelum diiradiasi dicuci terlebih dahulu dengan HCl 0.1 N, dibilas dengan air steril kemudian dikeringkan di dalam oven pada suhu  $\pm 100^{\circ}\text{C}$  selama 2-3 jam. Iradiasi mikrosfer gelas-P-31 menjadi mikrosfer gelas-P-32 dilakukan di reaktor GA. Siwabessy, P2TRR Serpong selama 11 hari dengan fluks neutron  $1,25 \times 10^{14} \text{ n cm}^{-2} \text{ det}^{-1}$ . Setelah pendinginan selama 3 hari sasaran yang telah diiradiasi dicuci dengan HCl 0,1 N kemudian dibilas dengan air steril. Keradioaktifan mikrosfer ditentukan dengan menggunakan GIC dan kalorimeter.

Suspensi mikrosfer gelas-P-32 disiapkan dengan mencampurkan pensuspensi PVP 16 %, dekstrose 50 %, dan NaCl fisiologis (salin) ke dalam mikrosfer gelas-P-32 dengan perbandingan 2 : 3 : 3 (v/v/v).



**Gambar 1.** Skema penyiapan mikrosfer gelas-P-32

---

## Pengaruh perlakuan injeksi terhadap ukuran partikel

Ukuran partikel di dalam suspensi hasil injeksi diamati dengan menggunakan mikroskop. Ukuran partikel setelah diinjeksikan dibandingkan dengan ukuran partikel di dalam suspensi sebelum diinjeksikan, untuk melihat apakah partikel tersebut mengalami kerusakan atau perubahan bentuk setelah terjadi gesekan dengan permukaan dalam jarum, ukuran partikel sebelum disuspensikan berkisar antara 40-60  $\mu\text{m}$ .

## Uji biodistribusi

Sebanyak 0,2 – 0,3 mL larutan suspensi mikrosfer gelas-P-32 diinjeksikan ke bagian otot paha kanan mencit. Pengambilan otot paha kanan, paha kiri, limpa, lambung, usus besar, usus halus, hati, jantung, dan darah dilakukan 1 jam setelah injeksi. Hal yang sama dilakukan pula 3 jam, 5 jam dan 24 jam setelah injeksi.

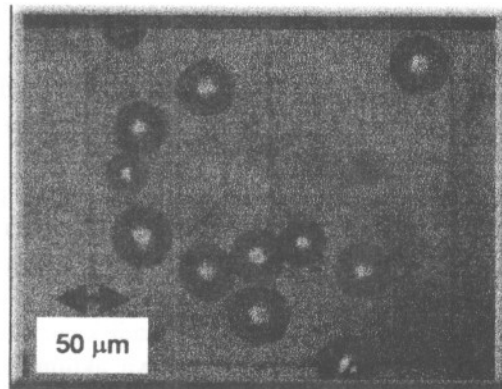
## HASIL PERCOBAAN DAN PEMBAHASAN

Hasil iradiasi 250 mg mikrosfer gelas-P-31 selama 11 hari dengan fluks neutron  $1,25 \times 10^{14} \text{ n cm}^{-2} \text{ det}^{-1}$  memberikan aktifitas sebesar  $(21,09 \pm 0,71)$  mCi untuk pengukuran dengan GIC dan  $(11,20 \pm 0,34)$  mCi untuk pengukuran dengan menggunakan kalorimeter. Pengukuran dengan kalorimeter menunjukkan hasil yang lebih rendah bila dibandingkan dengan GIC. Tetapi pengukuran keradioaktifan dengan kalorimeter merupakan pengukuran absolut melalui konversi radiasi beta menjadi panas, sehingga dapat diharapkan bahwa pengukuran ini lebih teliti dibandingkan dengan hasil pengukuran GIC yang masih memerlukan koreksi-koreksi antara lain efek bremsstrahlung dan efek serapan diri (*self absorption*).

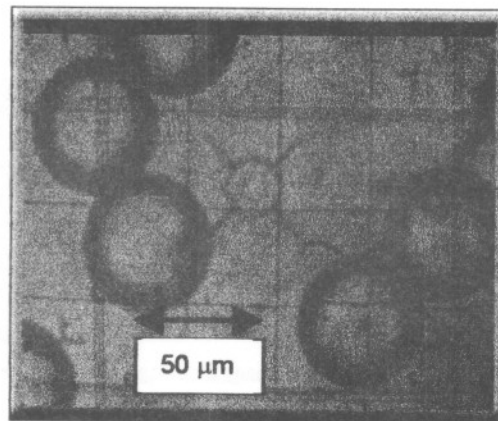
## Perlakuan dengan jarum injeksi terhadap mikrosfer gelas.

Dari acuan yang ada jarum yang digunakan untuk penyutikan P-32 GMS ini adalah jarum infus [3]. Mengingat jarum infus ini ukurannya relatif besar maka kemungkinan membuat pasien menjadi merasa sakit pada waktu penyuntikan. Karena itu dalam penelitian ini dicoba jarum dengan ukuran lebih kecil. Diharapkan dalam kondisi ini mikrosfer masih bisa lewat dan tidak menjadi rusak maupun terjadi perubahan bentuk akibat terjadinya gesekan dengan permukaan dinding dalam jarum. Sehubungan dengan itu digunakan jarum injeksi buatan BD dengan ukuran 20 G I Tw.

Dari Gambar 2 dapat dilihat besar butir-butir P-31 mikrosfer gelas yang telah disuspensikan dengan larutan pensuspensi sebelum dilewatkan pada jarum. Bentuk mikrosfer adalah bulat dan ukuran dari mikrosfer ini 40 - 60  $\mu\text{m}$ . Ukuran mikrosfer setelah dilewatkan jarum dapat dilihat pada Gambar 3 yang menunjukkan bahwa ukuran dan besar mikrosfer tidak berubah.



**Gambar 2.** Suspensi GMS P-31 sebelum dilewatkan jarum suntik

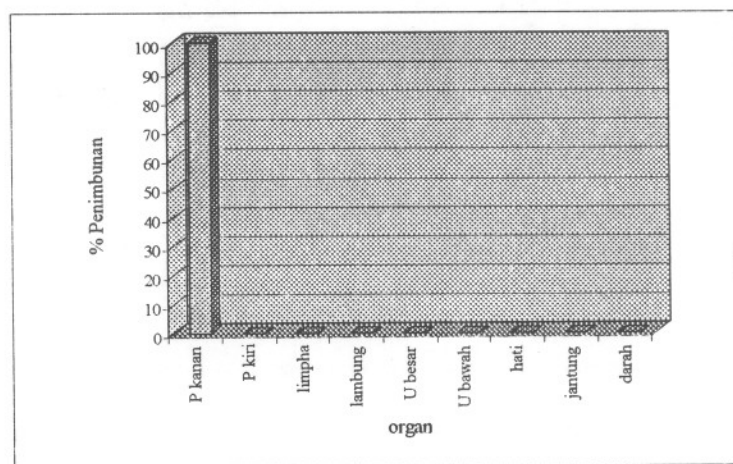


**Gambar 3.** Suspensi GMS P-31 setelah dilewatkan jarum suntik

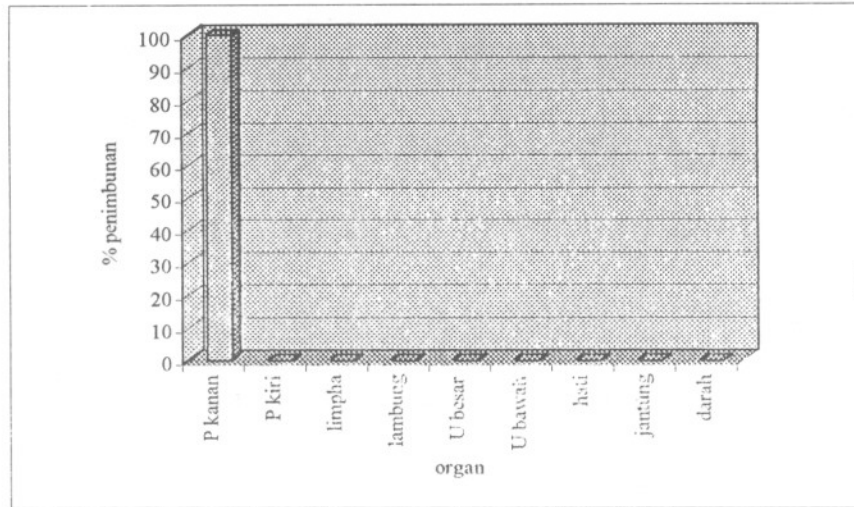
### Uji biodistribusi.

Preparasi dilakukan dengan komposisi larutan pensuspensi campuran PVP 16 %, dekstrose 50 % dan larutan salin dengan perbandingan 2 : 3 : 3 (v/v/v) dan jarum yang dipakai adalah jarum buatan BD dengan ukuran 20 G 1 Tw. Hewan percobaan yang digunakan adalah mencit. Penyuntikan dilakukan pada otot paha kanan dan organ yang dicacah ialah otot paha kanan dan paha kiri, limfa, lambung, usus besar, usus halus, hati, jantung dan darah. Pengambilan organ dan pencacahan dilakukan pada waktu 1 jam, 3 jam, 5 jam dan 24 jam setelah penyuntikan. Persentase akumulasi dihitung per total organ. Hasil dari uji biodistribusi ini dapat dilihat pada Gambar 4, Gambar 5, Gambar 6, dan Gambar 7.

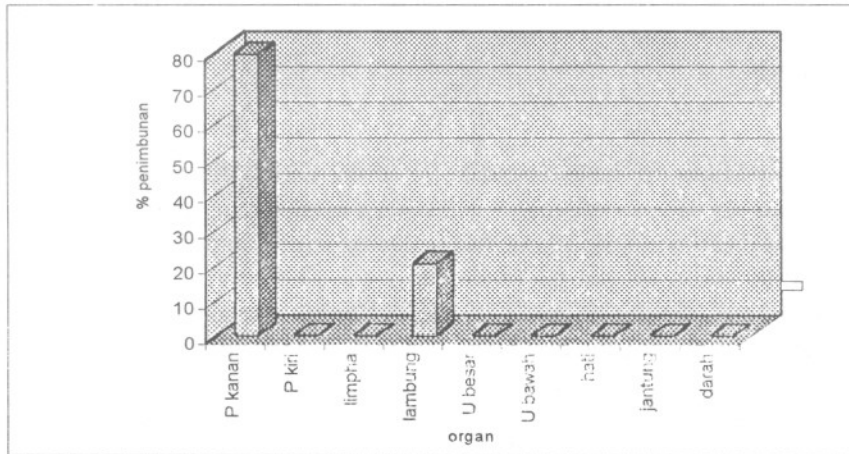
Pada Gambar 4, 5 dan 7 ini bisa dilihat bahwa tidak ada penyebaran aktivitas P-32-GMS pada organ-organ lain dan 100 % aktivitas P-32 GMS terakumulasi pada daerah penyuntikan. Sedangkan pada Gambar 6 terlihat bahwa selain terjadi akumulasi di daerah penyuntikan juga terjadi akumulasi di organ lambung tetapi hal ini tidak didukung oleh hasil dari Gambar 7. Hal ini mungkin disebabkan terjadi kontaminasi sewaktu dilakukan pembedahan. Dengan demikian kemungkinan terjadinya akumulasi di organ lain sangat kecil, seluruh keradioaktifan yang terikat pada mikrosfer terakumulasi pada daerah penyuntikan dan tidak terjadi pelepasan keradioaktifan P-32 bebas.



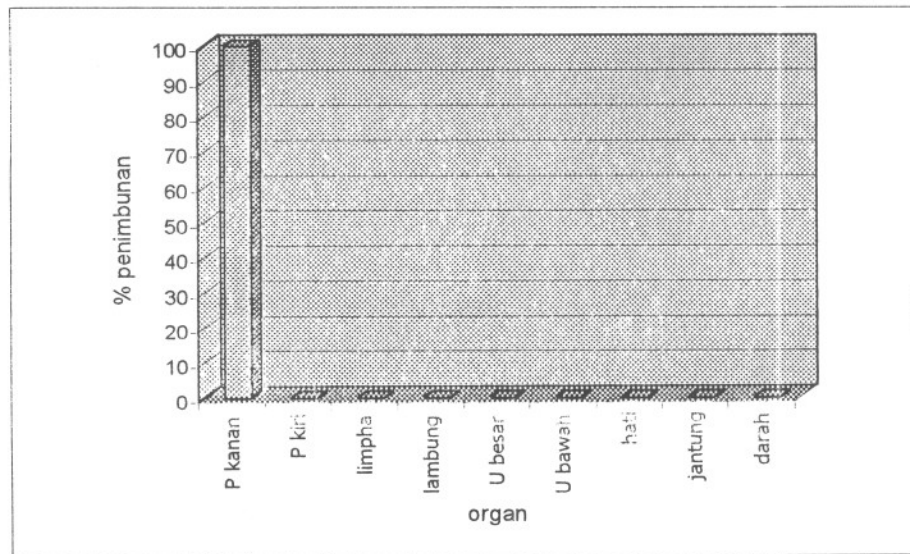
**Gambar 4.** Biodistribusi P-32-GMS pada hewanpercobaan mencit untuk waktu pengamatan 1 jam setelah penyuntikan



**Gambar 5.** Biodistribusi P-32-GMS pada hewanpercobaan mencit untuk waktu pengamatan 3 jam setelah penyuntikan



**Gambar 6.** Biodistribusi P-32-GMS pada hewanpercobaan mencit untuk waktu pengamatan 5 jam setelah penyuntikan



Gambar 7. Biodistribusi P-32-GMS pada hewan percobaan mencit untuk waktu pengamatan 24 jam setelah penyuntikan

## KESIMPULAN

Sediaan Mikrosfer gelas bertanda  $^{32}\text{P}$  (P-32 GMS) dibuat melalui iradiasi berkas neutron pada bahan sasaran mikrosfer gelas yang mengandung fosfor P-31 dan kemudian mensuspensikan hasil iradiasi dalam media pensuspensi campuran PVP 16 %, dekstrose 50 % dan larutan salin dengan perbandingan 2 : 3 : 3 (v/v/v). Penggunaan jarum injeksi buatan BD dengan ukuran (tipe) 20 G I Tw untuk perlakuan injeksi tidak merusak partikel-partikel mikrosfer yang tetap terpelihara pada rentang 40 - 60  $\mu\text{m}$ .

Uji biodistribusi sediaan P-32 GMS yang dilakukan pada hewan percobaan (mencit) menunjukkan bahwa pada pengamatan 1 jam, 3 jam 24 jam setelah penyuntikan keradioaktifan P-32 GMS terakumulasi di daerah penyuntikan dan tidak didapati indikasi pelepasan keradioaktifan P-32 bebas. Hal ini menunjukkan bahwa sediaan ini cukup potensial untuk dipakai sebagai sediaan terapi kanker.



## DAFTAR PUSTAKA

1. G. J. EHHARD, D.E. DAY , “Therapeutic Use of Y-90 Microspheres”, **Nucl. Med. Biol.**, **14** [3] (1987) 223.
2. S. WENHAO, Z. LISHU, L. MAOLIANG, “Research on Radiotherapy Phosphorus-32”, **Nuclear Power Engineering**, **11** [2] (1990) 75.
3. S. WENHAO, L. MAOLIANG, Z. GUANGYONG, W. DAZHANG, “Studies on Anticancer Effects of Phosphorus-32 Glass Microspheres Internal Irradiation”, **International Conference on Isotopes** , Chinese Nuclear Society Isotope of China, Beijing, China, May (1995) 7-12.