

STUDI PERBANDINGAN FARMAKOKINETIKA ^{99m}Tc -INULIN DENGAN ^{99m}Tc -DTPA (DIETILEN TRIAMIN PENTA ASETAT)

Nanny Kartini H., A. Hanafiah, Mimin R., Epi Isabela, Iswahyudi
Pusat Penelitian Teknik Nuklir - Badan Tenaga Atom Nasional.

ABSTRAK

STUDI PERBANDINGAN FARMAKOKINETIKA ^{99m}Tc -INULIN DENGAN ^{99m}Tc -DTPA (DIETILEN TRIAMIN PENTA ASETAT). Telah dibuat kit kering radiofarmasi Inulin bertanda ^{99m}Tc berupa kit-kering dengan sistem liofilisasi. Uji biologis radiofarmaka ini dilakukan pada hewan percobaan tikus putih jenis Wistar, untuk mempelajari biodistribusi dan *blood clearance* nya pada selang waktu tertentu. Hasil yang diperoleh dibandingkan dengan data yang sama dari ^{99m}Tc -DTPA. Pada biodistribusi dilihat sebaran sediaan tersebut pada organ ginjal, tiroid, hati, kandung kemih, paru-paru dan jantung, pada waktu 5, 15, 60 dan 120 menit pasca injeksi. *Blood clearance* dilakukan pada waktu 5, 15, 30, 60, 120 dan 240 menit pasca injeksi. Dari hasil yang diperoleh diketahui bahwa sediaan ini sebagian besar terakumulasi dalam ginjal dan kandung kemih, pada 5 menit p.i. sebesar $58,0 \pm 2,6\%$ dan tetap bertahan sampai satu jam p.i. dan mulai menurun pada 2 jam p.i. yaitu sebesar $45,1 \pm 5,6\%$. Sedangkan di dalam darah pada 5 menit pertama p.i. mencapai $2,72\%$ dan kemudian menurun berturut-turut sebagai berikut: 15 menit p.i.: $1,54\%$, 30 menit p.i.: $1,10\%$, 60 menit p.i.: $0,63\%$, 2 jam p.i.: $0,38\%$ dan 4 jam p.i.: $0,23\%$. Bila dibandingkan dengan ^{99m}Tc -DTPA, sediaan ini menunjukkan pola biodistribusi dan *blood clearance* yang sedikit berbeda.

ABSTRACT

COMPARATIVE PHARMACOKINETIC STUDY OF ^{99m}Tc -INULIN AND ^{99m}Tc -DTPA. Preparation of ^{99m}Tc -Inulin radiopharmaceutical kit has been carried out through lyophilization. The pharmacokinetic properties of this renal agent i. e. biodistribution and blood clearance was compared with ^{99m}Tc -DTPA. Biodistribution determination of Inulin in Wistar rats showed that the highest percentage accumulation ($58 \pm 2,6\%$) in renal and bladder is reached in 5 minutes and $45,1\%$, 2 hours after injection. From kinetic determination, it was obtained that the accumulation of ^{99m}Tc -Inulin in blood is $2,72\%$ in 5 minutes after administration; $1,54\%$ in 15 minutes; $1,1\%$ in 30 minutes; $0,63\%$ in 60 minutes; $0,38\%$ in 2 hours and $0,23\%$ in 4 hours. Compared with ^{99m}Tc -DTPA, it is concluded that ^{99m}Tc -Inulin has a slightly different kinetic profile in biodistribution and blood clearance.

PENDAHULUAN

Uji laju filtrasi glomerulus (glomerular filtration rate) adalah suatu uji yang menghitung lajunya filtrasi plasma yang terjadi di membran *corpus malpighi* di dalam lumen Capsul Bowman ginjal. Data LFG ini kadang-kadang diperlukan oleh seorang pendiagnosis untuk mengetahui fungsi dan keadaan ginjal [1,5].

Dietilen triamin penta asetat dalam bentuk garam kalsium (DTPA) sangat sedikit sekali diabsorpsi oleh saluran pencernaan. Setelah pemberian parenteral, secara cepat akan diekskresikan ke dalam urin, lebih dari 50% tereliminasi selama 4 jam dan lebih dari 90% dalam waktu 24 jam [2].

DTPA bertanda ^{99m}Tc sampai sekarang merupakan satu-satunya sediaan yang digunakan untuk Uji Filtrasi Glomerulus (LFG). Tetapi belakangan ini [4] ditemukan suatu masalah

dalam penggunaan radiofarmaka ini, karena memberikan hasil yang kurang kuantitatif yang disebabkan oleh adanya ikatan senyawa ini dengan protein plasma yang besarnya berubah-ubah dan sukar untuk ditentukan, sehingga menyulitkan dalam perhitungan LFG.

Kemudian dikembangkan pembuatan radiofarmaka Inulin bertanda ^{99m}Tc [3].

Inulin dalam bentuk sediaan biasa (tanpa radioaktif) adalah suatu polisakarida yang terdiri dari unit-unit fruktosa, dan sejak dulu telah digunakan untuk menentukan LFG secara konvensional. Senyawa ini tidak dimetabolisme oleh tubuh, kurang dari 2% terikat pada protein plasma, tidak diserap kembali oleh tubuli ginjal dan diekskresikan melalui urin dalam bentuk utuh [2].

Selain itu telah diketahui keunggulan ^{99m}Tc sebagai radionuklida perunut yang sampai saat ini dikatakan paling baik untuk tujuan diagnosis dalam bidang Kedokteran Nuklir [5].

Mengingat kedua hal tersebut di dalam kertas kerja ini dipelajari perbandingan farmakokinetika antara kedua radiofarmaka ^{99m}Tc -DTPA dan ^{99m}Tc -Inulin menyangkut biodistribusi dan pencucian (clearance) dari darah pada hewan percobaan tikus jenis Wistar sehingga diperoleh data ilmiah yang akan memberikan sumbangan ilmiah di dalam perkembangan kedokteran nuklir dan memperkaya khazanah radiofarmaka di Indonesia.

BAHAN DAN PERALATAN

Bahan yang diperlukan adalah kit-kering Inulin, kit-kering DTPA (PPTN-Bandung), eter teknik (Kimia Farma), natrium dihidrogen fosfat, dinatrium hidrogen fosfat (Merck), larutan NaCl fisiologis (IPHA), dan larutan steril natrium ^{99m}Tc -perteknetat (PPR-Serpong).

Alat yang diperlukan adalah isotop kalibrator (Nuclear Associates), alat penata hewan (August Sauter KG), pencacah saluran tunggal (Ortec), seperangkat alat elektroforesis (Bijau-Adco Electrophoresis power supply), timbangan analitis (Mettler), seperangkat alat bedah hewan dan alat kromatografi kertas.

TATA KERJA

Penyediaan sediaan ^{99m}Tc -Inulin dan ^{99m}Tc -DTPA.

Larutan natrium ^{99m}Tc -perteknetat diperoleh dari generator Mo- ^{99m}Tc buatan PPR-Serpong, kemudian diukur aktivitasnya.

Kit-kering Inulin dan DTPA dipersiapkan dan ditambah larutan $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$ dengan aktivitas 1-2 mCi/1-2 ml, dikocok sebentar dan sediaan siap untuk disuntikkan. Bagi Inulin setelah penambahan radioisotop vial yang berisi sediaan dipanaskan di dalam penangas air ($\pm 70^\circ\text{C}$) selama 5-10 menit, hingga larutan menjadi jernih kemudian didinginkan.

Pemeriksaan kemurnian radiokimia ^{99m}Tc -Inulin dan ^{99m}Tc -DTPA

^{99m}Tc -Inulin ditotolkan pada kertas Whatman 1 (1,5 x 24 cm) pada titik nol dan dikeringkan. Kemudian dilakukan elektroforesis dengan menggunakan pelarut dapar fosfat 0,05M, pH=9, sedangkan tegangan antara dua katode sebesar 450 mV selama satu jam. Setelah itu kertas diangkat, dikeringkan dan dipotong-potong se-

lebar 1 cm dan dicacah. Dari elektroforegram dapat dihitung kemurnian radiokimia sediaan tersebut.

Kemurnian radiokimia ^{99m}Tc -DTPA ditentukan dengan kromatografi kertas menaik dengan menggunakan larutan NaCl 0,9% dan metanol 85% sebagai fase gerak, sedang fase diam kertas Whatman 1 (1,5 x 20 cm). Pada hasil kromatogram dari kedua pelarut tadi dapat diketahui kemurnian radiokimia sediaan tersebut.

Biodistribusi pada hewan percobaan tikus jenis Wistar

Empat ekor tikus jenis Wistar yang mempunyai berat sama masing-masing disuntik dengan ^{99m}Tc -Inulin sebanyak 0,2-0,3 mCi dalam 0,1 ml secara intra vena pada vena ekor. Kemudian pada lima menit pasca injeksi, salah satu tikus dibius sampai mati dan dibedah. Organ-organ seperti ginjal, kelenjar tiroid, hati, kandung kemih, jantung, paru-paru dan limpa diambil, ditimbang dan dicacah dengan pencacah saluran tunggal.

Setelah selang waktu 15, 60 dan 120 menit tikus yang lainnya masing-masing dibius dan diperlakukan seperti tikus yang pertama.

Dari hasil cacahan dapat dihitung persentase penimbunan relatif sediaan itu di dalam organ-organ binatang tersebut per satuan berat (gram), dengan menggunakan rumus:

$$\% \text{ penimbunan relatif} = \frac{\text{cacahan/gram organ}}{\text{jumlah cacahan/gram semua organ}}$$

Percobaan yang sama dilakukan juga terhadap sediaan ^{99m}Tc -DTPA dan hasilnya dibandingkan dengan ^{99m}Tc -Inulin.

Penentuan blood clearance tikus jenis Wistar

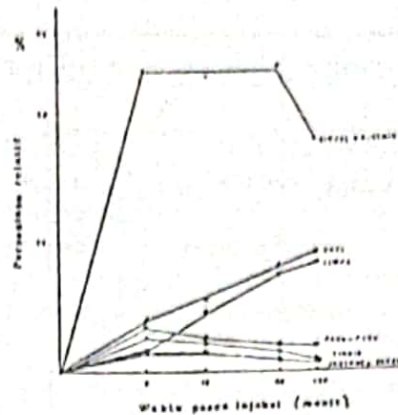
Sebanyak 1,5 ml sediaan ^{99m}Tc -Inulin (1,5 - 2,0 mCi) disuntikkan ke dalam tubuh tikus melalui vena ekor. Pada waktu tertentu yaitu 5, 15, 30, 60, 120 dan 240 menit pasca injeksi, diambil cuplikan darahnya dari vena ekor dan kemudian dicacah menggunakan alat pencacah saluran tunggal. Dari hasilnya dapat diketahui aktivitas per-gram darah pada waktu-waktu tersebut. Setelah dilakukan koreksi dengan waktu paruh ^{99m}Tc , maka pola kinetika dari sediaan itu di dalam darah dapat diketahui.

Hal yang sama dilakukan untuk sediaan ^{99m}Tc -DTPA, dan hasilnya dibandingkan dengan ^{99m}Tc -Inulin.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Dari hasil pemeriksaan kemurnian radio-kimia sediaan ^{99m}Tc -Inulin, memberikan nilai kemurnian yang berkisar antara 85-90 %. Dalam hal ini sangat sukar untuk mendapatkan sediaan ^{99m}Tc -Inulin dengan kemurnian lebih besar dari 95%, berbeda dengan ^{99m}Tc -DTPA yang hampir rata-rata memberikan kemurnian lebih besar dari 95%.

Tabel 1a menggambarkan penimbunan relatif aktivitas ^{99m}Tc -Inulin di dalam organ-organ tikus jenis Wistar. Dari data dapat dilihat bahwa akumulasi terbesar terdapat pada ginjal + kandung kemih, pada 5 menit pasca injeksi (p.i.) sebesar 58,0% berada pada organ tersebut. Sisanya terdistribusi ke organ-organ lain dengan jumlah yang relatif lebih kecil. Dengan bertambahnya waktu pasca injeksi sampai 60 menit, ternyata kadar di dalam ginjal dan kan-



Gambar 1. Kurva penyebaran sediaan ^{99m}Tc -Inulin dalam tubuh hewan tikus putih jenis Wistar.

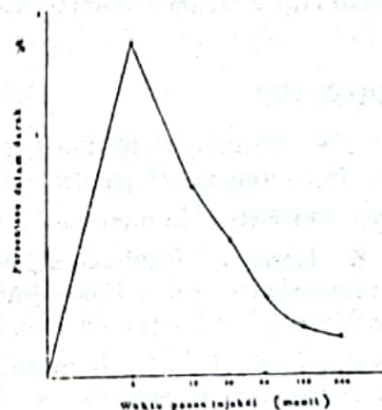
Tabel 1a. Akumulasi relatif ^{99m}Tc -Inulin di dalam organ binatang percobaan per waktu pasca injeksi

Nama organ	Persentase relatif penimbunan per waktu pasca injeksi dalam menit (n=3)			
	5	15	60	120
Ginjal + kandung kemih	58,0 ± 2,6	57,2 ± 4,9	59,4 ± 5,6	45,1 ± 5,6
Hati	9,9 ± 1,7	13,7 ± 2,0	20,6 ± 2,1	22,8 ± 5,4
Tiroid	6,5 ± 1,8	5,3 ± 1,1	3,4 ± 2,1	2,2 ± 1,3
Jantung	4,0 ± 1,7	3,5 ± 0,7	1,9 ± 1,3	1,6 ± 1,0
Darah	5,7 ± 2,6	5,7 ± 0,7	3,6 ± 0,7	3,6 ± 1,6
Limpa	6,8 ± 0,1	11,0 ± 0,1	18,4 ± 7,1	22,9 ± 6,7
Paru-paru	9,4 ± 4,3	6,0 ± 0,6	5,1 ± 1,5	4,9 ± 2,1

dung kemih tetap bertahan, sedangkan dalam organ-organ lain mengalami penurunan yang cukup berarti kecuali dalam hati dan limpa. Pada kedua organ tersebut terjadi kenaikan radioaktivitas yang cukup besar. Gambaran biodistribusi ini diperjelas dengan Gambar 1.

Gambar 2 menunjukkan pola *blood clearance* dari ^{99m}Tc -Inulin. Di sini terlihat bahwa terjadi lonjakan aktivitas pada 5 menit pertama yang kemudian menurun drastis sampai hanya 1/10nya pada menit ke 240 (4 jam p.i.). Hal ini dapat dilihat pada Tabel 1b, di mana digambarkan persentase aktivitas radioaktif per gram darah secara relatif dengan menganggap [puncak aktivitas tertinggi pada menit ke 5 p.i. dan angka ini dianggap 100 %]. Terlihat pada tabel tersebut bahwa pada 4 jam p.i. sisa radioaktivitas dalam darah hanya 9,2 %.

Bila hal ini dibandingkan dengan DTPA (Tabel 1b) maka terlihat bahwa ada perbedaan



Gambar 2. Pola *blood clearance* sediaan ^{99m}Tc -Inulin dari tubuh tikus putih Wistar.

Tabel 1b. Akumulasi relatif ^{99m}Tc -DTPA di dalam organ binatang percobaan per waktu pasca injeksi

Nama organ	Persentase relatif penimbunan per waktu pasca injeksi dalam menit (n=3)			
	5	15	60	120
Ginjal	35,6 ± 1,7	37,0 ± 6,0	54,3 ± 5,6	83,0 ± 0,9
Kandung kemih	28,7 ± 25	27,8 ± 25	26,8 ± 13,4	5,0 ± 1,4
Hati	3,2 ± 2,2	3,4 ± 2,1	2,5 ± 0,9	2,7 ± 0,5
Tiroid	7,9 ± 3,6	7,3 ± 3,1	3,7 ± 1,2	1,9 ± 1,0
Jantung	5,0 ± 1,9	4,0 ± 2,0	1,9 ± 0,8	0,8 ± 0,3
Darah	9,7 ± 5,5	10,0 ± 6,0	4,6 ± 2,4	1,8 ± 2,4
Limpa	3,1 ± 1,8	2,5 ± 1,4	1,9 ± 0,7	1,7 ± 0,4
Paru-paru	8,8 ± 4,6	7,9 ± 4,4	4,2 ± 1,9	2,5 ± 0,4

Tabel 2. Persentase relatif dalam darah per satuan waktu pasca injeksi

Waktu (menit)	Persentase aktivitas/gram darah	
	^{99m}Tc -Inulin	^{99m}Tc -DTPA
5	100,0	100,0
15	56,6	72,3
30	40,5	57,5
60	23,2	11,6
120	14,0	-
180	-	8,3
240	9,2	-
360	-	2,7

antara keduanya. Sediaan ^{99m}Tc -DTPA pada 15 sampai 30 menit pertama penurunannya tidak terlalu cepat, tetapi setelah itu aktivitas di dalam darah turun dengan cepat pada 60 menit p.i. telah mencapai 11,6 % dan pada 3 jam p.i. hanya tinggal 8,3 %.

Dengan diperolehnya data ini, harapan bahwa sediaan ^{99m}Tc -Inulin dapat digunakan untuk menggantikan ^{99m}Tc -DTPA sebagai sediaan untuk pengujian Laju Filtrasi Glomerulus tidak dapat tercapai selama kemurnian radiokimianya hanya berkisar antara 85-90%. Karena hal tersebut ternyata memberikan pengaruh dalam hasil penyidikan.

KESIMPULAN

Data yang diperoleh pada percobaan ini menunjukkan bahwa ^{99m}Tc -Inulin memberikan pola pencucian darah yang mirip dengan ^{99m}Tc -DTPA. Tetapi karena pada pembuatan ^{99m}Tc -Inulin sejauh ini sukar untuk dapatkan sediaan dengan kemurnian radiokimia 95 %, atau lebih, maka penyebarannya di dalam tubuh hewan percobaan, memberikan aktivitas penimbunan yang cukup tinggi dibandingkan khususnya di dalam hati dan limpa dengan yang ditemukan pada ^{99m}Tc -DTPA.

DAFTAR PUSTAKA

1. Barbour, G.R., Crumb, C. K., Boyd, C. M., Comparison of Inulin, iothalamate and ^{99m}Tc -DTPA for measurement of glomerular filtration rate, *J.Nucl.Med.* 16 (1976) 317-320.
2. Martindale, The Extra Pharmacopoein, The Pharmaceutical Press, London (1982).
3. Nanny, K. Hanafiah, Pembuatan Inulin bertanda teknesium-99m sebagai sediaan untuk studi laju filtrasi glomerulus, *Proceeding Seminar Reaktor Nuklir dalam Penelitian Sains dan Teknologi Menuju Era Tinggal Landas*, Bandung (1991) 198-203.
4. Russel, C.D., Bischoff, P. G., Kontzen, F. N., et.all., Measurement of glomerular filtration rate; single injection plasma clearance method without urine collection, *J.Nucl.Med.*, 26 (1985) 1243-1247.
5. Saha, G.M., *Fundamentals of Nuclear Pharmacy*, Springer Verlag, New York (1979) 117-139.

DISKUSI

Dudu Hadlyat :

Apakah ada kemungkinan untuk mempertinggi persentase penandaan ^{99m}Tc -Inulin.

Nanny Kartini :

Dari hasil penandaan Inulin uji radionuklida seperti ^3H , ^{51}Cr , ^{131}I dan sebagainya, setelah penandaan selalu dilakukan pemurnian radiokimia, untuk dapat mencapai kemurnian radiokimia yang $> 95\%$, karena selalu penandaan itu menghasilkan *yield of labelling* yang rendah 60 - 70 %. Tetapi dalam hal penandaan dengan ^{99m}Tc , pemurnian (biasanya kromatografi kolom) tidak dapat dilakukan mengingat $T_{1/2}$ dari ^{99m}Tc yang pendek (hanya 6 jam) dan sediaan-sediaan radiofarmaka dibuat dalam bentuk kit kering yang penandaannya dilakukan di rumah sakit. Jadi kemungkinan dapat diusahakan metode penandaan yang lain, tetapi saya tidak yakin hasilnya.

Endang Kumolowati :

Untuk memperjelas judul, kaitannya dengan kata farmakokinetika dan sesuai dengan yang dikerjakan dalam penelitian, disarankan ditambahkan 3 kata yaitu :pada tikus Wistar.

Nanny Kartini :

Terimakasih atas sarannya, akan kami pertimbangkan.

Said Adam :

Kurva *clearance test* kit Inulin turunnya lebih drastis dari pada DTPA. Apakah ini suatu keuntungan atau kerugian ?

Nanny Kartini :

Kami harapkan suatu keuntungan, mengingat persyaratan dari bahan-bahan yang dapat digunakan untuk penentuan LFG ini, yaitu diharapkan dapat diekskresi secepat mungkin dari darah.