

^{99m}Tc-MAG-III, SINTESIS, PENANDAAN DAN STUDI PENDAHULUAN PADA PASIEN VOLUNTER

A. Hanafiah Ws.

Pusat Penelitian Teknik Nuklir - Badan Tenaga Atom Nasional

ABSTRAK

^{99m}Tc-MAG-III, SINTESIS, PENANDAAN DAN STUDI PENDAHULUAN PADA PASIEN VOLUNTER. Telah dilakukan pembuatan dan evaluasi sediaan baru penyidik ginjal, Teknesium-99m Merkuptoasetiltriglisin (^{99m}Tc-MAG-III). Metode Fritzberg dkk. telah dikembangkan untuk mendapatkan hasil sintesis MAG-III yang optimal. Produk hasil sintesis dimurnikan dengan HPLC sebelum dilakukan penandaan. Efisiensi penandaan memberikan hasil di atas 95%. Studi pendahuluan pada volunteer, menunjukkan bahwa sifat biologik ^{99m}Tc-MAG-III mirip Hipuran bertanda ¹³¹I. Dengan kelebihan yang dimilikinya, diharapkan sediaan ini dapat digunakan lebih luas dalam dunia kedokteran nuklir.

ABSTRACT

^{99m}Tc-MAG-III, SYNTHESIZED, LABELLING AND PRELIMINARY STUDIES IN PATIENT VOLUNTEERS. Preparation of a new renal radiopharmaceutical, Technetium-99m Mercaptoacetyltriglycine (^{99m}Tc-MAG-III) has been carried out and evaluated. The method of Fritzberg and co workers was developed to provide optimum synthetic result of MAG-III. The crude product was preparatively purified by HPLC before labelling. The labelling efficiency indicated greater than 95%. Preliminary studies showed that ^{99m}Tc-MAG-III has biologic properties in the human volunteers similar to iodine-131 Hippuran and it is expected that this radiopharmaceutical will have widespread clinical use in nuclear medicine.

PENDAHULUAN

Kontribusi penggunaan radionuklida untuk penyidikan anatomi dan fungsi ginjal telah dikenal sejak lama sebagai suatu teknik *non invasive* dalam evaluasi obstruksi saluran kemih (urinary tract obstruction).

Untuk maksud tersebut, Hipuran bertanda ¹³¹I yang memiliki sifat terfiltrasi oleh glomerulus dan disekresi oleh tubulus ginjal menjadi sediaan radiofarmasi pilihan hingga saat ini (1,2,3)

Dengan kandungan unsur ¹³¹I yang mempunyai beberapa kelemahan, seperti energi gammanya yang agak tinggi, stabilitas sediaan serta sifat partikel β yang dimilikinya, para peneliti mulai memikirkan sediaan pengganti.

Iodium-123 yang memiliki sifat nuklida yang lebih baik dari ¹³¹I, (energi γ 159 keV, T_{1/2} 13,2 jam) adalah produk siklotron yang harganya relatif lebih mahal dari produk (n, γ).

Munculnya beberapa sediaan radiofarmasi bertanda teknesium-99m, memberi harapan cerah bagi para klinisi kedokteran nuklir. ^{99m}Tc-DTPA, dianggap mempunyai potensi untuk menggeser kedudukan ¹³¹I-Hipuran.

Namun demikian ekskresi DTPA hanya sekitar 20% melalui glomerulus, sehingga hasil

yang diberikan DTPA masih tidak sebaik Hipuran pada uji fungsi ginjal (1).

Beberapa tahun terakhir, Fritzberg dkk.(3) memperkenalkan sediaan baru ^{99m}Tc-N,N'-bis merkuptoasetamido etilendiamin, tetapi hingga saat ini belum dilaporkan penggunaannya secara klinis. Menyusul kemudian pada tahun 1986, Fritzberg (4) mensintesis suatu senyawa lain yang dikenal dengan MAG-III (merkuptoasetil glisil-glisil- glisin). Senyawa ini memiliki sifat sejenis dengan Hipuran yang nampaknya dapat diandalkan sebagai sediaan pengganti yang ideal.

Senyawa MAG-III memberikan harapan yang diinginkan, karena selain studi anatomis ginjal, studi dinamik juga dapat dilakukan.

TATAKERJA

Ruang Lingkup

Penelitian yang dilakukan meliputi a.l. :

- sintesis dan uji kualitas sediaan
- pemurnian
- penandaan dan uji kualitas hasil penandaan
- uji biologi pada hewan percobaan dan volunteer

Bahan dan Peralatan

Bahan kimia yang digunakan adalah buatan E. Merck dan Fluka Lab. berderajat pro analisis. Nuklida teknesium-99m diperoleh dari hasil ekstraksi sistem MEK produksi PPTN.

Peralatan yang digunakan berupa alat gelas untuk sintesis kimiawi, bejana kromatografi, HPLC, alat pencacah, animal rectilinear scanner, dan gamma kamera.

Hewan percobaan adalah tikus putih jenis Wistar.

PERCOBAAN

Sintesis MAG-III

Ke dalam 100 ml larutan NaOH 1N yang mengandung 0,01 mol glisil- glisil-glisin ditambahkan tetes demi tetes larutan 0,01 mol kloroasetil klorida dalam eter. Secara simultan ditambahkan pula 100 ml larutan NaOH 1N. Campuran diaduk dan dibiarkan semalam pada suhu 0 °C dengan dialiri gas nitrogen. Kemudian ditambahkan HCl pekat sambil didinginkan untuk selanjutnya larutan tersebut dipekatkan hingga 1/3 volume.

Presipitasi dengan pendinginan akan menghasilkan produk kloroasetil-G-III. Residu kering (1 g) dilarutkan dalam metanol dan kedalamnya kemudian ditambahkan juga larutan metanol yang mengandung 1,1 g tiobenzoat. Campuran direfluks selama 1,5 jam dan dilanjutkan dengan penguapan pelarut hingga kering. Residu diasamkan kembali dengan HCl 2N, disaring dan dicuci dengan kloroform. Rekrystalisasi diperoleh dengan menggunakan metanol untuk mendapatkan produk MAG-III.

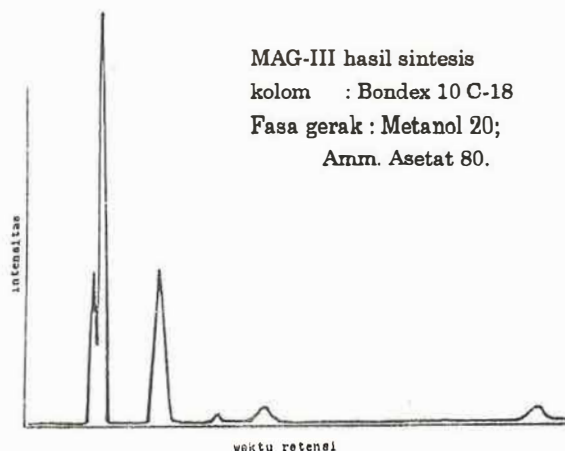
Pemeriksaan kualitas dan pemurnian hasil sintesis

Pemeriksaan dan pemurnian hasil dilakukan dengan HPLC menggunakan eluen metanol-dapar asetat pH 5 (20:80) melalui kolom Bondapak C- 18. Uji kemurnian dilengkapi pula dengan pemeriksaan titik leleh sediaan. Kromatogram HPLC diterakan pada Gambar 1a dan 1b.

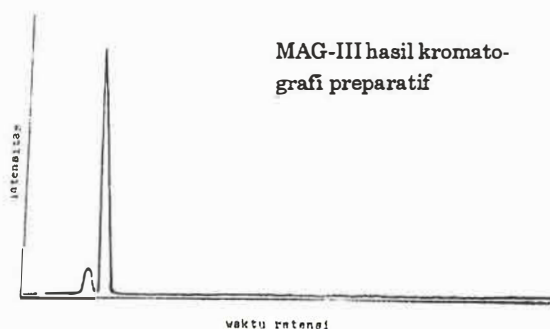
Penandaan MAG-III dengan nuklida Teknesium-99m

Pada prinsipnya, penandaan MAG-III dengan nuklida teknesium-99m dilakukan dengan reaksi pertukaran menggunakan *labile ligand of technetium*. Dalam hal ini dapat digunakan Na-sitrat, glukonat atau ligan lainnya.

Metode yang digunakan masih tetap memanfaatkan daya reduksi SnCl₂. Cara ini memungkinkan dilakukannya pembuatan KIT kering sebagai sediaan untuk percobaan berikutnya.



Gambar 1a. Kromatogram HPLC



Gambar 1b. Kromatogram HPLC

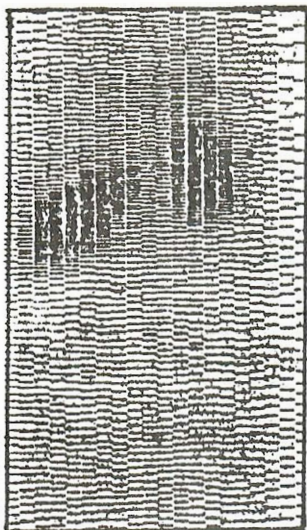
Penandaan dilakukan dengan pemanasan pada suhu 100 °C selama 5 menit.

Penyidikan pada hewan percobaan

Hasil penandaan setelah diperiksa kemurnian radiokimianya, kemudian disuntikkan melalui vena ekor tikus percobaan untuk melihat penyebarannya di dalam tubuh. Penyidikan dilakukan dengan menggunakan animal rectilinear scanner. Hasil percobaan terlihat pada Gambar 2 (lihat halaman berikut).

Penyidikan pada pasien volunter

Sebagai studi pendahuluan dalam mengaplikasikan sediaan pada manusia, telah dilakukan kerjasama antar fasilitas dengan Bagian Kedokteran Nuklir RSHS Bandung. Beberapa pasien volunter diperiksa keadaan anatomi dan fungsi ginjalnya menggunakan sediaan ^{99m}Tc-MAG-III. Setiap volunter diberikan suntikan intra vena sediaan sebesar 2-3 mCi. Gambaran ginjal berupa hasil studi statik dan dinamik dari



Penyidikan dengan ^{99m}Tc -Glukonat



Penyidikan dengan ^{99m}Tc -MAG-III

Gambar 2. Hasil penyidikan pada tikus percobaan dengan animal rectilinear scanner ^{99m}Tc -MAG-III dan ^{99m}Tc -Glukonat

volunter, diterakan pada Gambar 3 (lihat halaman berikut).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Sintesis MAG-III dengan menggunakan metode Fritzberg menghasilkan beberapa komponen senyawa seperti terlihat pada kromatogram Gambar 1. Modifikasi dengan meragamkan waktu reaksi seperti yang dilakukan pada penelitian ini (24 jam kontak reaksi), belum memberikan peningkatan hasil. Komponen dasar (G-III) nampak masih muncul pada kromatogram, begitu juga tiobenzoat yang ditambahkan belum bereaksi dengan sempurna. Usaha perbaikan sintesis masih diperlukan untuk memperoleh rendemen dan kemurnian yang tinggi.

Untuk mendapatkan hal tersebut, maka salah satu cara yang dapat diterapkan adalah dengan melakukan kromatografi preparatif. Eluen yang keluar bertepatan dengan kromatogram MAG-III ditampung, kemudian hasil tampungan diuapkan hingga kering untuk mendapatkan residu yang diinginkan. Hasil kromatografi preparatif ditampilkan pada Gambar 1b.

Penandaan menggunakan MAG-III hasil preparatif dengan metode SnCl_2 tidak memberikan masalah yang berarti. Hasil penandaan yang diperoleh selalu memiliki derajat kemurnian di atas 95%. Dengan hasil demikian, memungkinkan pembuatan sediaan dalam bentuk

KIT untuk digunakan pada percobaan berikutnya. Penggunaan *labile ligand* Na-glukonat ataupun Na-sitrat dalam formulasi sediaan, selain memudahkan proses penandaan, nampaknya juga berperan pada retensi MAG-III di dalam organ ginjal.

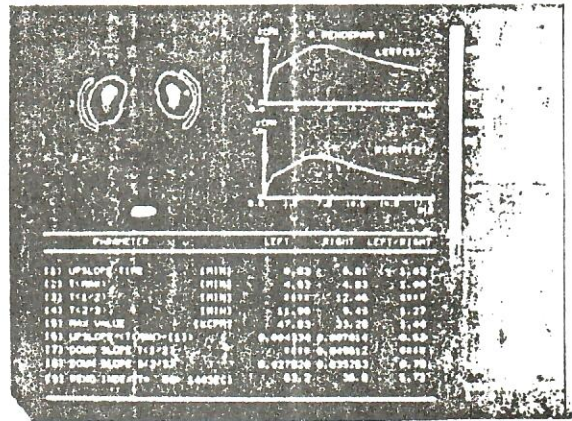
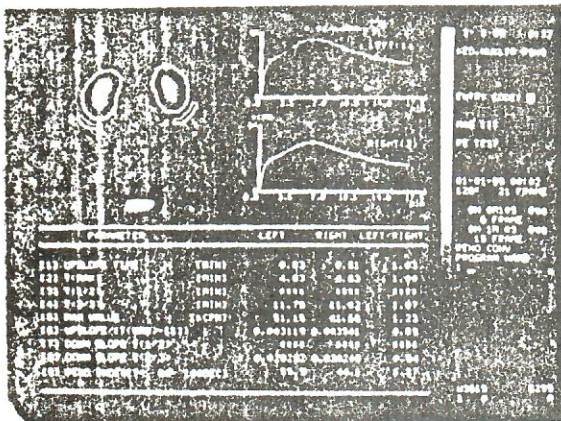
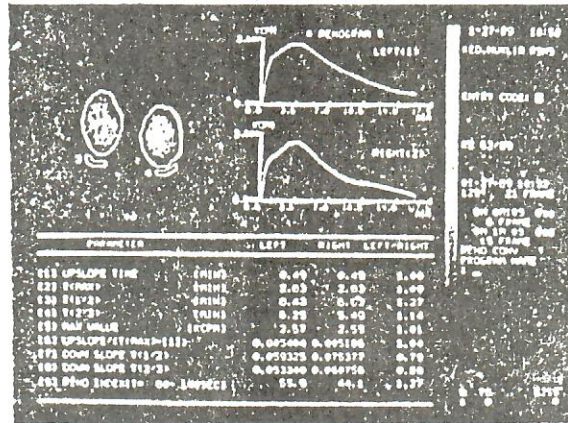
Perlu pula dikemukakan bahwa proses pemanasan selama penandaan, sangat membantu pertukaran reaksi yang terjadi antara ^{99m}Tc -*labile ligand* dengan terikatnya ^{99m}Tc ke dalam struktur MAG-III.

Penyidikan pada tikus telah menunjukkan bahwa sediaan pada umumnya terakumulasi pada organ ginjal segera setelah penyuntikan. Hanya sebagian kecil radioaktivitas tersebar pada organ lain.

Penyidikan pada pasien volunter dengan gamma kamera, memberikan gambaran yang lebih berarti. Kinetika pada organ ginjal menunjukkan bahwa ^{99m}Tc -MAG-III dapat digunakan untuk menilai fungsi dan anatomis organ tersebut. Nampak dari gambaran ini, hasil sintesis dan penandaan MAG-III serta aplikasinya pada manusia, memberikan harapan yang diinginkan.

KESIMPULAN

Telah dilakukan pengembangan metode Fritzberg dalam mensintesis MAG-III sebagai senyawa baru penyidik ginjal. Metode asli yang diterapkan, metode yang telah dimodifikasi



Gambar 3. Hasil penyidikan dan gambaran fungsi ginjal pada beberapa pasien volunter menggunakan gamma kamera.

bahkan metode yang dikembangkan di negara lain (5) nampak masih belum memberikan hasil maksimal dalam sintesis. Pengotor ataupun senyawa hasil samping reaksi masih terlihat pada produk akhir. Pemantapan dengan meragamkan parameter reaksi masih diperlukan.

Namun demikian penandaan dari hasil yang telah dimurnikan melalui kolom prepa-

ratif HPLC memberikan hasil yang sangat menggembirakan.

Aplikasi pendahuluan pada beberapa volunter telah memberikan hasil yang diharapkan; ^{99m}Tc-MAG-III nampaknya dapat dijadikan alternatif pengganti dalam menutup kelemahan-kelemahan yang dimiliki Hipuran.

PUSTAKA

1. BLAUFOX MD., CHERVU RL., Analysis of structure activity relationships of renal imaging agents, in Spenser RP - Radiopharmaceuticals, Structure Activity Relationships. New York, Grune & Stratton, Chicago (1981) 557-572.
2. STEPHEN CS., BLAUFOX MD., Radionuclide in the evaluation of urinary obstruction, in Seminars in Nuclear Medicine Vol. XII, No. 3 (1982) 254-264.
3. FRITZBERG AR., KLINGENSMITH WC., WHITNEY WP., Chemical and biological studies of ^{99m}Tc -N,N'-bis (mercaptoacetamido) ethylenediamine. A potential replacement for I-131 iodohippurate, J. Nucl. Med. No. 22 (1981) 258-263.
4. FRITZBERG AR., SUDHAKAR K., DENNIS E., DENNIS L.J., Synthesis and Biological-Evaluation of Technetium-99m MAG3 as a Hippuran Replacement , J. Nucl. Med. 27 (1986) 111-116.
5. KERN J. Radioisotope Production Div. - Hungary, Private Communication.