

SINTESIS, RADIOIODINASI DAN UJI BIODISTRIBUSI META- IODOBENZILGUANIDIN (^{131}I) (MIBG- ^{131}I)

Anang Hanafiah Ws., Yudi T., Mimin R.
Pusat Penelitian Teknik Nuklir - Badan Tenaga Atom Nasional

ABSTRAK

SINTESIS, RADIOIODINASI DAN UJI BIODISTRIBUSI META- IODOBENZILGUANIDIN (^{131}I) (MIBG- ^{131}I). Telah dilakukan sintesis meta-iodobenzilguanidin (MIBG) dengan menggunakan metode Wieland melalui reaksi antara meta-iodobenzilamin dengan sianamid. Analisis fisiko-kimia dilakukan dengan kromatografi lapis tipis, HPLC, spektrometri infra merah dan NMR. Radioiodinasi didasarkan reaksi pertukaran isotopik pada suhu 150°C . Kemurnian radiokimia hasil penandaan sebesar $96,97 \pm 0,37\%$ ditetapkan dengan sistem kromatografi kertas (Whatman I) menggunakan pelarut etil asetat- etanol-amonia (20:20:). Uji biodistribusi pada tikus Wistar normal menunjukkan bahwa meta-iodobenzil- guanidin (^{131}I) memiliki afinitas terbesar (86,96%) pada kelenjar adrenal 48 jam setelah pemberian intra vena.

ABSTRACT

The synthesis of meta-iodobenzylguanidine has been carried out by using a simplified method of Wieland through the reaction of meta-iodobenzylamine and cyanamide. Physicochemical analysis was determined by thin layer chromatography, HPLC, IR spectrometry and NMR. Radioiodination was basically reacted by the exchange reaction at 150°C . The radiochemical purity was $96.7 \pm 0.37\%$ as determined by paper chromatography on Whatman I using ethyl acetate- ethanol-ammonia (20:20:1). Biodistribution studies on normal Wistar rats showed that the radio iodinated (^{131}I) meta- iodobenzylguanidine was accumulated in adrenal glands (86.96%) 48 hours after intravenous administration.

PENDAHULUAN

Meta-iodobenzylguanidin adalah senyawa yang dikelompokkan ke dalam sediaan *adrenergic neuron blocking agent* dan memiliki afinitas yang kuat terhadap syaraf-syaraf adrenergik. Bertolak dari pemikiran ini, tentunya senyawa tersebut ditandai dengan nuklida sejenis tanpa mengubah struktur kimianya cenderung dapat dimanfaatkan untuk penyidikan atau bahkan terapi kelainan organ terkait. Beberapa pustaka [1, 2, 3] menyebutkan bahwa senyawa meta-benzylguanidin bertanda, selain digunakan untuk diagnosis dan terapi *phaeochromocytoma* dan *neuroblastoma* yang berdasarkan hipotesis berhubungan dengan adrenal medulla dan adrenergic neuron, juga digunakan sebagai *myocardial imaging agent*.

Berbeda dengan radiofarmaka bertanda teknesium-99m, meta-iodobenzilguanidin tidak tersedia dalam bentuk kit yang mudah diperoleh. Sediaan ini dibuat segar seperti pada umumnya sediaan-sediaan bertanda iodium lainnya.

Dalam makalah ini diuraikan cara pembuatan dengan menggunakan metode yang sederhana. Analisisnya ditentukan secara fisiko-

kimia serta uji biologinya dilakukan pada tikus normal jenis Wistar.

TATA KERJA

Bahan dan peralatan

Semua bahan kimia yang digunakan memiliki derajat pro analisis dari E. Merck dan Aldrich, sedangkan untuk uji biologi digunakan tikus jenis Wistar dengan berat badan 200-250 gram.

Peralatan terdiri dari seperangkat alat gelas untuk analisis kimia dilengkapi dengan seperangkat alat kromatografi cair kinerja tinggi (Shimadzu), Spektrometri IR (Shimadzu), NMR (JEOL) dan Dose Calibrator (Victoreen).

Sintesis meta-iodobenzilguanidin

Campuran 2 mmol m-iodobenzilamin dan 3 mmol sianamid dalam vial tertutup dipanaskan pada suhu 150°C selama 4 jam. Selama proses dilakukan pengocokan menggunakan pengaduk magnetik. Campuran dilarutkan dalam air suling dan kemudian ditambahkan tetes demi tetes larutan 2 mmol KHCO_3 . Endapan MIBG karbonat yang terbentuk dikumpulkan dan

dicuci dengan air dingin sebelum dikeringkan. Serbuk kering selanjutnya disuspensikan dalam air dan perlahan-lahan diteteskan 0,2 ml H_2SO_4 encer. Campuran tersebut dihangatkan hingga larut, kemudian didinginkan kembali hingga diperoleh kristal MIBG-sulfat. Rekristalisasi dilakukan dengan menggunakan pelarut air-etanol.

Analisis Hasil Sintesis

Analisis dilakukan dengan beberapa metode sebagai berikut:

1. KLT dengan pengelusi etilasetat-etanol = 1:1 (UV deteksi)
2. HPLC dengan pengelusi 0,2 M amonium fosfat : THF = 80:20
3. Spektrometri infra merah
4. NMR

Penandaan MIBG dengan Iodium-131

Penandaan dilakukan melalui reaksi pertukaran atom iodium dalam MIBG dengan nuklida ^{131}I . Campuran 1 mg MIBG sulfat hasil sintesis; 5 mg amonium sulfat; 0,3 ml air suling dan larutan $Na^{131}I$ dipanaskan dalam penangas minyak selama 1,5 jam pada suhu $150^\circ C$. Dinginkan dan kemudian ke dalam campuran tersebut ditambahkan larutan dapar asetat pH 4,5. Untuk memurnikan hasil penandaan, campuran dilewatkan melalui kolom resin penukar ion dengan eluen larutan dapar asetat.

Analisis hasil penandaan

1. Penentuan jumlah aktivitas dilakukan dengan alat Dose Calibrator.
2. Uji kemurnian ditetapkan dengan sistem kromatografi kertas menaik Whatman I dengan pengelusi larutan etilasetat-etanol-amonia.

Uji biologi

Uji biologi dibatasi pada pemeriksaan biodistribusi sediaan terhadap tikus putih normal jenis Wistar 1, 2, 24, dan 48 jam setelah penyuntikan intravena.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Meta-iodobenzilguanidin sulfat yang diperoleh dari reaksi penggabungan meta-iodobenzilamin dan sianamid berbentuk kristal jarum putih dengan titik leleh $165^\circ C$.

Pada analisis KLT, diperoleh satu noda dengan $R_f 0,03$. Begitu pula melalui analisis HPLC diperoleh satu puncak pada waktu retensi 2,67 menit. Didasarkan pada kedua analisis ini, proses sintesis cenderung menghasilkan senyawa tunggal.

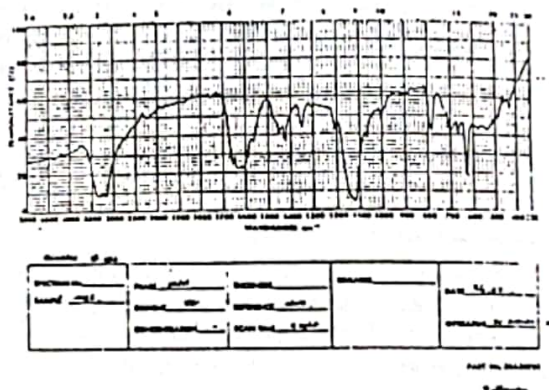
Untuk elusidasi struktur, dilakukan analisis spektrometri infra merah dan NMR. Dari spektrum infra merah diperoleh data panjang gelombang sebagai berikut:

- 3350-3160 menunjukkan N-H dan aromatik
- 1660-1610 menunjukkan C=N
- 1120 menunjukkan S=O (sulfat)
- 780 dan 700 menunjukkan benzen yang tersubstitusi meta.

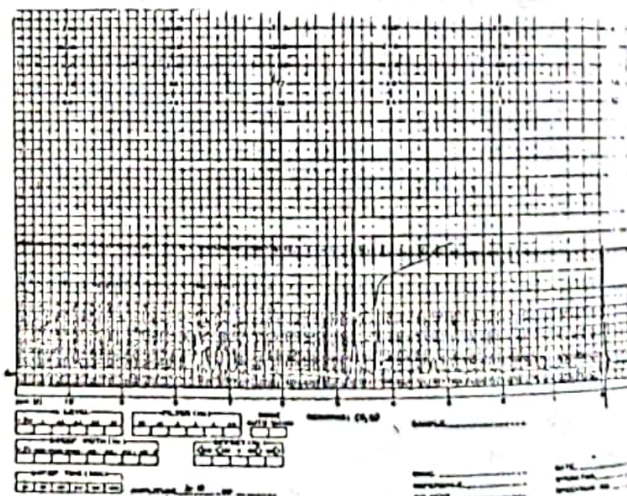
Data NMR menunjukkan beberapa kedudukan sebagai berikut:

- 7,35 doublet, menunjukkan cincin aromatik tersubstitusi pada posisi meta
- 4,8 singlet, menunjukkan $-NH_2$, $-NH$ dan $-NH-$
- 4,3 singlet, menunjukkan $-CH_2-$

Dari kedua data IR (Gambar 1) dan NMR (Gambar 2) dapat ditarik kesimpulan bahwa senyawa yang dianalisis memiliki struktur identik yang dimiliki MIBG.



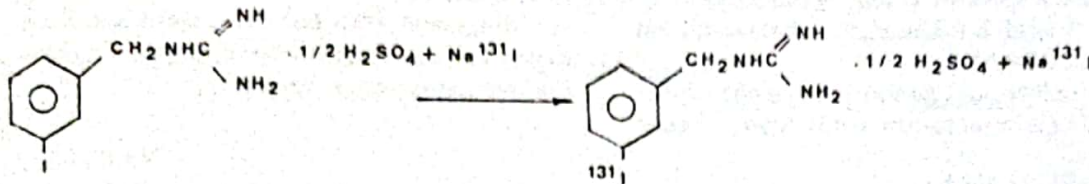
Gambar 1. Spektra infra merah MIBG



Gambar 2. Spektra NMR-MIBG

Kristal hasil sintesis untuk selanjutnya ditandai dengan atom ^{131}I dengan persamaan reaksi pada Gambar 3.

pulalah beberapa peneliti memanfaatkan sediaan MIBG untuk sidik jantung dengan menggunakan ^{123}I sebagai nuklida pengganti ^{131}I .



Gambar 3. Reaksi penandaan hasil sintesis dengan ^{131}I

Penambahan amonium sulfat ditujukan untuk mengubah tingkat keasaman sehingga dapat meningkatkan kebolehdjadian reaksi pertukaran isotopik.

Penandaan pada suhu 150°C memberikan efisiensi sebesar $\pm 80\%$ dengan tingkat kemurnian $96,97 \pm 0,37\%$.

Uji biodistribusi sediaan bertanda MIBG (^{131}I) dilakukan pada interval waktu 1, 2, 24, dan 48 jam setelah penyuntikan intravena. Hasil yang diperoleh menunjukkan adanya tingkat penyebaran pada beberapa organ sesuai dengan interval waktu pembedahan. Pada selang waktu 1 atau 2 jam setelah penyuntikan, MIBG (^{131}I) banyak terakumulasi di jantung. Hal ini diduga karena adanya ikatan dengan syaraf adrenergik yang berada pada organ tersebut. Karena itu

Uji biodistribusi pada selang waktu yang lebih lama, menunjukkan adanya peningkatan penimbunan yang mencolok pada kelenjar adrenal. Hal ini membuktikan hipotesis yang dikemukakan beberapa peneliti bahwa derivat guanidin analog dan mempunyai sifat seperti noradrenalin yang terdapat di dalam intraseluler kromafin yang berasal dari medula adrenal yang juga merupakan pusat syaraf simpatik. Penyebaran MIBG (^{131}I) dalam organ tikus normal jenis Wistar dapat dilihat pada Tabel 1.

KESIMPULAN

Dari hasil sintesis dan analisis MIBG, dapat disimpulkan beberapa hal sebagai berikut:

1. Prosedur sintesis dengan metode yang dikembangkan Wieland dan kawan-kawan sangat sederhana dan dengan analisis KLT

Tabel 1. Penyebaran MIBG- ^{131}I dalam organ tikus Wistar normal (intravena) pada berbagai interval waktu

No	Nama Organ	% Penimbunan relatif selang waktu biodistribusi			
		1 jam	2 jam	24 jam	48 jam
1.	Adrenal	6,38%	6,59%	65,78%	84,96%
2.	Tiroid	3,36%	7,69%	6,39%	2,39%
3.	Hati	11,21%	7,85%	2,52%	0,99%
4.	Usus	12,44%	15,07%	3,73%	1,81%
5.	Limpa	3,31%	3,52%	3,04%	1,75%
6.	Ginjal	6,62%	5,39%	2,89%	0,93%
7.	Jantung	23,06%	17,01%	4,59%	2,22%
8.	Darah	1,23%	1,26%	1,60%	1,76%
9.	Paru-paru	11,82%	10,99%	4,42%	1,80%
10.	Maksilaris	20,58%	15,30%	5,03%	1,92%

- dan HPLC ditunjukkan bahwa hasil yang diperoleh memberikan tingkat kemurnian yang tinggi.
2. Elusidasi struktur dengan spektrometri IR dan NMR menunjukkan bahwa senyawa yang ditunjukkan adalah MIBG.
 3. Pemurnian melalui kolom penukar ion Dowex 1 x 8 setelah iodinasi, memberikan hasil rata-rata 96,97%.
 4. Hasil biodistribusi menunjukkan bahwa MIBG-¹³¹I selain memiliki afinitas yang besar pada kelenjar adrenal, juga terakumulasi cukup banyak pada organ jantung pada interval waktu 1 dan 2 jam setelah pemberian suntikan intravena.
 5. Diharapkan dari data yang diperoleh, baik dari proses sintesis ataupun data biodistribusi, sediaan MIBG dapat dimanfaatkan untuk diagnosis atau bahkan terapi kelainan organ terkait dalam menunjang peningkatan kesehatan masyarakat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Mc Ewan, A.J., Wyeth, P., Ackery, P., Radioiodinated iodobenzylguanidines for diagnosis and therapy, *Appl. Radiat. Isot.* Vol. 37, No. 8 (1986) 765 - 775.
2. Mock, H.B., Weiner, R.E., Simplified solid state labelling of (¹²³I) m-Iodobenzylguanidine, *Appl. Radiat. Isot.* Vol. 39, No. 9 (1988) 939 - 942.
3. Beirwaltes, H.W., Endocrine imaging: parathyroid, adrenal cortex and medulla, and other endocrine tumors, Part II. *J. Nucl. Med.* No. 32 (1991) 1627 - 1639.

DISKUSI

Ign. Djoko S.:

1. Fungsi dari Na-benzoat apakah sebagai pengompleks dalam analisis memakai HPLC?
2. Apakah parameter operasional dari HPLC tidak mempengaruhi hasil analisis?

Aang H.:

1. Na-benzoat digunakan sebagai penangkap radikal hasil radiolisis air, bukan sebagai pengompleks dalam analisis dengan HPLC.
2. Parameter operasional HPLC tidak mempunyai pengaruh terhadap hasil.