

PENANDAAN CHITOSAN DENGAN RADIONUKLIDA HOLMIUM-166

Nanny Kartini dan Nurlaila Zainuddin

Pusat Teknologi Nuklir Bahan dan Radiometri, BATAN, Jl. Tamansari No. 71, Bandung, 40132

ABSTRAK

PENANDAAN CHITOSAN DENGAN RADIONUKLIDA HOLMIUM-166. Pemanfaatan radiofarmaka untuk tujuan terapi di bidang kedokteran nuklir makin berkembang. Beberapa senyawa bertanda radionuklida pemancar β telah digunakan di bidang kedokteran nuklir untuk tujuan terapi tumor hati, diantaranya adalah ^{90}Y -resin mikrosfer, ^{90}Y -gelas mikrosfer dan ^{90}Y -lipiodol, sedangkan untuk pengobatan intracavitary umumnya digunakan radiofarmaka berbentuk partikel mikroagregat terdegradasi misalnya ^{165}Dy -FHMA, ^{165}Dy -HMA dan ^{153}Sm -PHYP. Beberapa kendala yang dihadapi dalam pembuatan radiofarmaka tersebut di antaranya adalah pembuatan dalam skala besar, evaluasi densitas dan kesulitan mendapatkan ukuran partikel yang diinginkan. Dalam upaya mengatasi kendala tersebut dikembangkan senyawa bertanda radionuklida pemancar β yang larut air, **biocompatible** dan **biodegradable**. Dalam penelitian ini, dilakukan pembuatan senyawa bertanda ^{166}Ho -chitosan berupa senyawa kompleks yang larut dalam air pada suasana asam. Bila senyawa tersebut disuntikkan ke dalam persendian atau jaringan kanker hati, karena pengaruh dari pH di dalam tubuh manusia yang netral dan sedikit basa (7,4), maka akan terbentuk partikel yang biodegradable dan biocompatible serta terakumulasi pada tempat yang akan diterapi. Beberapa parameter yang berpengaruh dalam proses penandaan seperti, waktu inkubasi, jumlah chitosan dan kondisi pH, merupakan parameter yang diteliti. Efisiensi penandaan ^{166}Ho -chitosan ditentukan dengan metode kromatografi menggunakan ITLC-SA (1x20 cm) sebagai fase diam dan campuran metanol: air: asam asetat = 49:49:2 sebagai fase gerak yang dapat memisahkan pengotor radiokimia dalam bentuk senyawa $^{166}\text{Ho}_2\text{O}_3$ dan $^{166}\text{HoCl}_3$ bebas. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kondisi penandaan optimal yaitu menghasilkan efisiensi penandaan lebih besar dari 90%, diperoleh pada penggunaan chitosan 40 mg, pH reaksi 2–2,5, konsentrasi total larutan radionuklida tidak bebas pengemban $^{166}\text{HoCl}_3$ 5 mg/0,1 mL dan waktu inkubasi minimal 30 menit pada temperatur kamar. Penambahan vitamin C sebagai reduktor tidak berpengaruh pada efisiensi penandaan ^{166}Ho -chitosan.

Kata kunci : holmium-166, chitosan, terapi.

ABSTRACT

LABELLING OF CHITOSAN WITH HOLMIUM-166 RADIONUCLIDE. The utilization of radiopharmaceutical for therapy in nuclear medicine field have been developed. Several β -emitter radionuclide labelled compounds have been used for hepatic tumor therapy such as ^{90}Y -resin microspheres, ^{90}Y -glass microspheres and ^{90}Y -lipiodol, whereas for intracavitary therapy, the radiopharmaceuticals in the form of a degradable micro aggregate particles, such as ^{165}Dy -FHMA, ^{165}Dy -HMA and ^{153}Sm -PHYP are usually used. Nevertheless, there are several limitations in their preparation such production in large scale, density control and the appropriate particle size achievement. In order to solve these problems, the aqueous soluble, biocompatible, biodegradable β -emitter radionuclide labelled compound should be developed. In this research the preparation of ^{166}Ho -chitosan have been carried out. The ^{166}Ho -chitosan complex dissolved in aqueous acidic solution if it was injected to intracavitary or intrahepatic, it will be formed the biodegradable and biocompatible particles and accumulated in the therapeutic target because of the influence of the body fluid pH which was neutral and slightly alkaline. Several parameters influencing the labelling process such as incubation time, quantity of chitosan and pH condition were investigated. Labelling efficiency of ^{166}Ho -

chitosan was determined with chromatographic method using ITLC-SA (1x20 cm) as a stationary phase and methanol:water:acetic acid (49:49:2) as a mobile phase, that could separate the radiochemical impurities in the form of $^{166}\text{Ho}_2\text{O}_3$ and free $^{166}\text{HoCl}_3$. The result showed that the optimal labelling condition, i.e. more than 90%, was obtained by using 40 mg of chitosan, at pH of 2-2,5, total concentration $^{166}\text{HoCl}_3$ non carrier free solution of 5mg/0,1 mL and minimum incubation time of 30 minutes at room temperature. Addition of vitamin C as a reductor was not influence the labelling efficiency of ^{166}Ho -chitosan.

Key words : holmium-166, chitosan, therapy.

1. PENDAHULUAN

Akhir-akhir ini, kegiatan kedokteran nuklir di Indonesia berkembang dengan pesat dan telah mampu memanfaatkan radiofarmaka untuk tujuan pengobatan/terapi [1]. Radionuklida yang cocok untuk tujuan terapi dibagi menjadi tiga kategori, yaitu : pemancar partikel beta (β -emitter), pemancar partikel alfa (α -emitter), pemancar elektron Auger dan elektron Coster-Kronig. Sampai saat ini, yang terbanyak digunakan adalah radionuklida pemancar β karena partikel ini mempunyai nilai LET (*Linear Energy Transfer*) yang rendah dan RBE (*Relative Biological Effectiveness*) tunggal [1,5]. Selain itu jarak tembus (*path length*) partikel ini sangat bervariasi, berkisar dari 1,0 mm untuk partikel β dari ^{169}Er (erbiun-169) sampai 12,0 mm untuk ^{90}Y (ytrium-90). Batasan partikel β yang disarankan adalah lebih besar dari ukuran sel target (yang biasanya berkisar 5~20 μm), sehingga seluruh sel target dan sel-sel yang berada di sekitarnya dapat teriradiasi.

Kurang lebih selama 50 tahun berbagai radiofarmaka telah digunakan secara klinis dalam terapi bermacam-macam keadaan *malignan* dan *benign*. Tetapi hanya sejumlah kecil saja yang telah dikembangkan secara komersial dan digunakan secara mantap sebagai sediaan untuk terapi rutin. Di antara bervariasinya penggunaan radionuklida untuk terapi, yang akan dibahas dalam makalah ini adalah untuk terapi *intracavitary* dan terapi regional pada tumor hati. Pemberian radiofarmaka secara langsung pada *intracavity* (rongga) di dalam tubuh secara *direct intracavitary administration* artinya memberikan radiofarmaka dengan konsentrasi yang tinggi pada tumor yang tersebar sekitar mukosa yang membatasi rongga (*serosal linings of cavities*) dan sel-sel tumor (*malignant effusion*), dan biasanya terjadi kebocoran radionuklida dari *cavity* (rongga) tersebut. Untuk mengurangi kebocoran, radiofarmaka

diberikan dalam bentuk radiokoloid atau partikulat. Dengan demikian proporsi jumlah radionuklida yang mencapai aliran darah akibat pengaliran dari saluran limfatik dan kebocoran radionuklida yang berbentuk ion menurun. Terapi *intracavitary* digunakan pada rongga-rongga peritoneal, pleural, dan perikardial serta digunakan juga untuk tumor atau kista otak dan saluran spinal (sumsum tulang belakang). Penggunaan metode ini selain untuk kanker adalah untuk pengobatan peradangan (*inflammatory*) persendian, radiofarmaka disuntikkan secara *intraarticular*.

Beberapa radiofarmaka yang sudah diaplikasikan secara klinis untuk pengobatan, diantaranya ^{131}I -MIBG untuk tumor endokrin, ^{89}Sr -klorida, ^{153}Sm -EDTMP dan ^{186}Re -MDP untuk terapi paliatif metastase tumor tulang. Selain itu untuk pengobatan tumor hati dan peradangan sendi digunakan radiofarmaka yang berbentuk partikel yaitu ^{90}Y -resin mikrosfer, ^{90}Y -gelas mikrosfer dan ^{90}Y -lipiodol, sedangkan untuk pengobatan *intracavitary* umumnya digunakan radiofarmaka dalam bentuk partikel mikroagregat terdegradasi misalnya ^{165}Dy -makroagregat feri hidroksida (^{165}Dy -FHMA), ^{165}Dy -makroagregat hidroksida (^{165}Dy -HMA) dan ^{153}Sm -partikulat hidroksi apatit (^{153}Sm -PHYPP). Akan tetapi untuk radiofarmaka yang berbentuk partikel dalam penggunaannya sering dijumpai beberapa kendala, diantaranya pembuatan dalam skala besar relatif sulit, demikian juga dalam melakukan kontrol densitas serta mendapatkan ukuran partikel yang sesuai. Dalam upaya mengatasi kendala tersebut, dikembangkan senyawa bertanda radionuklida pemancar β yang larut air, *biocompatible* serta *biodegradable*.

Chitosan adalah polimer alam yang banyak terkandung dalam kulit udang dan kepiting. Senyawa chitosan bila ditandai dengan radionuklida holmium-166 (^{166}Ho) akan membentuk senyawa kompleks ^{166}Ho -chitosan yang dapat digunakan sebagai radiofarmaka

untuk terapi *intracavitary*, kanker/tumor hati serta penyakit radang sendi. Senyawa kompleks ^{166}Ho -chitosan dibuat dengan jalan mereaksikan larutan chitosan suasana asam dengan $^{166}\text{Ho}(\text{NO}_3)_3$ atau $^{166}\text{HoCl}_3$. Beberapa parameter yang mempengaruhi reaksi pembentukan kompleks ini, seperti pH, jumlah chitosan, jumlah holmium, waktu dan kondisi inkubasi merupakan parameter yang dipelajari dalam penelitian ini.

Dari penelitian ini diharapkan diperoleh kondisi optimal dalam membuat senyawa kompleks ^{166}Ho -chitosan yang dapat digunakan untuk terapi *intracavitary*, tumor/kanker hati dan peradangan sendi [3,4].

2. TATA KERJA

2.1. Bahan dan peralatan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah holmium oksida (Ho_2O_3), buatan Aldrich, chitosan dengan kualitas untuk pereaksi (*reagent grade*) buatan Sigma, HCl, asam asetat glasial dan metanol semuanya dengan kualitas untuk analisis buatan E.Merck, dan air steril untuk injeksi buatan IPHA-Laboratories. Bahan penunjang yang digunakan adalah ITLC-SA (PALL), kertas pH-universal (E.Merck), vial berbagai ukuran, alat suntik *disposable* berbagai ukuran dan pipa kapiler.

Peralatan yang digunakan adalah *dose calibrator* (Schlumberger), alat pemanas (Nuova II), alat pencacah saluran tunggal (Ortec), pengaduk vortex dan seperangkat alat kromatografi kertas. Selain itu diperlukan fasilitas reaktor nuklir untuk iradiasi target holmium,

2.2. Persiapan larutan radionuklida holmium-166

Sebanyak 50 mg Ho-oksida dimasukkan ke dalam ampul kuarsa secara hati-hati, kemudian ampul ditutup dengan cara pemanasan. Target tersebut setelah dikemas dalam kontiner aluminium untuk iradiasi, dimasukkan ke fasilitas iradiasi dalam reaktor nuklir TRIGA-2000 Bandung dalam fasilitas iradiasi *Centre Timble* (CT) dengan fluks neutron $4,7 \times 10^{13}$ n/cm²/det dalam periode waktu disesuaikan dengan waktu operasi reaktor rata-rata selama 72 jam.

Target yang telah menjadi holmium radioaktif (^{166}Ho) dilarutkan dalam 1 tetes HCl 1N, kemudian ditambah 1 mL HCl 0,002 N

sampai larut sempurna dan pH larutan di tentukan dengan kertas pH universal. Larutan ini mempunyai kadar holmium total ($^{165}\text{Ho} + ^{166}\text{Ho}$) 50 mg/mL (5% b/v) dalam bentuk HoCl_3 . Radioaktivitas larutan diukur dengan alat *dose calibrator*.

2.3. Penandaan chitosan dengan radionuklida holmium-166

Sebanyak 35 mg chitosan dilarutkan dalam 4 mL asam asetat glasial 1 % sambil sedikit dihangatkan. Setelah dingin ke dalam sediaan tersebut dimasukkan sebanyak 0,13 mL larutan $^{166}\text{HoCl}_3$ dan diukur radioaktivitasnya dengan alat *dose calibrator*, kemudian diinkubasi pada temperatur kamar sambil dikocok dengan pengaduk vortex selama 30 menit. Sediaan ini siap untuk dievaluasi efisiensi penandaannya. Percobaan yang sama dilakukan dengan penambahan 40 mg vitamin C sebagai reduktor ke dalam larutan chitosan. Sebelum penambahan larutan $^{166}\text{HoCl}_3$, pH sediaan diukur dan diatur menjadi 3 kemudian hasil penandaan tanpa dan dengan penambahan vitamin C dibandingkan.

2.4. Penentuan efisiensi penandaan

Sediaan hasil penandaan ditotolkan menggunakan pipa kapiler ke atas fase diam ITLC-SA (1x10 cm) pada titik nol, kemudian kromatografi dikembangkan dalam fase gerak campuran metanol : air : asam asetat dengan perbandingan 49:49:2. Setelah fase gerak mencapai titik akhir, kromatografi dihentikan kemudian kromatogram dikeringkan dan dipotong-potong tiap satu sentimeter, kemudian setiap potongan dicacah dengan pencacah saluran tunggal pada jendela energi yang sesuai untuk holmium-166.

2.5. Optimalisasi metode penandaan chitosan dengan radionuklida ^{166}Ho

2.5.1 Optimalisasi waktu inkubasi

Penandaan dilakukan seperti pada percobaan sebelumnya. Satu seri dilakukan tanpa penambahan dan satu seri yang lain dengan penambahan vitamin C sebanyak 40 mg, sedang parameter yang lainnya dibuat sama. Kemudian kedua seri sediaan diinkubasi pada temperatur kamar. Selama inkubasi, cuplikan sediaan diambil setiap 5, 10, 15, 20, 25 dan 30 menit. kemudian ditotolkan ke ITLC-SA yang selanjutnya dilakukan kromatografi untuk

menentukan besarnya efisiensi penandaan. Percobaan ini diulang 3-5 kali dan hasilnya dibandingkan.

2.5.2. Optimalisasi pH penandaan

Penandaan dilakukan seperti percobaan sebelumnya, tetapi dengan menggunakan satu seri sediaan yang berisi 40 mg chitosan yang telah dilarutkan dalam asam asetat glasial 1 % sebanyak 4 mL. Kemudian ke dalam masing-masing sediaan ditambahkan 40 mg vitamin C dan 0,1 mL larutan $^{166}\text{HoCl}_3$. Setelah itu pH diatur menjadi 2,0; 2,5; 3,0; 3,5; 4,0; 4,5 dan 5,0 dan campuran diaduk dengan pengaduk vortex selama 30 menit pada temperatur kamar. Efisiensi penandaan ditentukan dengan kromatografi.

2.5.3. Optimalisasi jumlah chitosan

Penandaan dilakukan dengan kondisi penandaan seperti percobaan sebelumnya tetapi dengan jumlah chitosan yang bervariasi, yaitu 0; 25; 30; 35; 40; 45 dan 50 mg. Efisiensi penandaan ditentukan dengan kromatografi.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Radioisotop holmium-166 diperoleh dengan mengiradiasi target ^{165}Ho dalam reaktor nuklir melalui reaksi:



Holmium-166 mempunyai umur paruh 26,7jam, memancarkan radiasi β (beta) dengan energi $E_{\beta} = 1,85 \text{ MeV}$ (50 %) dan 1,75 MeV (48,7%) yang cocok untuk terapi paliatif (penghilang rasa sakit) pada tulang yang diakibatkan oleh metastase kanker. Selain itu ^{166}Ho juga memancarkan radiasi γ (gamma) dengan energi $E_{\gamma} = 80,6 \text{ keV}$ (6,7 %) [2].

Target ^{165}Ho dapat digunakan dalam bentuk senyawa Ho_2O_3 atau $\text{Ho}(\text{NO}_3)_3$, baik yang diperkaya maupun bentuk alam. Dalam penelitian ini digunakan target Ho_2O_3 alam yang lebih murah dari pada yang diperkaya. Setelah diiradiasi target dilarutkan dalam HCl encer 0,002 N, dimana senyawa ini akan berubah menjadi senyawa $^{166}\text{HoCl}_3$ yang lebih larut dari pada senyawa asalnya. Larutan radioisotop ^{166}Ho -klorida yang diperoleh merupakan radioisotop tidak bebas pengemban (*non carrier free*) dengan aktivitas jenis bervariasi

seperti terlihat pada Tabel 1.

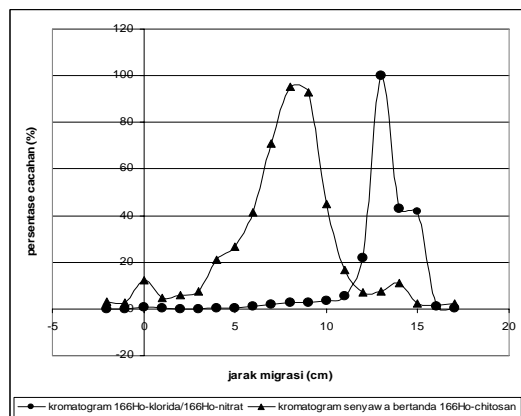
Tabel 1. Aktivitas jenis $^{166}\text{HoCl}_3$ yang diperoleh dari beberapa kali iradiasi target Ho_2O_3 di reaktor nuklir TRIGA-2000 Bandung

Iradiasi ke-	Aktivitas jenis (mCi/mg)
1	4,7
2	2,4
3	2,5
4	6,9
5	5,5
6	7,9
7	4,1
8	8
9	1,4
10	0,5
11	1,2
12	0,5
13	0,4
14	0,2
15	0,5
16	1,4
17	0,2
18	0,3

Tabel 1 memperlihatkan bahwa dari 18 kali iradiasi target, sebanyak 9 kali pertama memberikan aktivitas jenis yang cukup tinggi berkisar antara 2 – 8 mCi/mg. Tetapi kemudian, dari 9 kali iradiasi berikutnya memberikan hasil yang jauh lebih kecil hanya mencapai sebesar 0,2 – 1,4 mCi/mg. Hal ini memberikan dampak yang kurang baik terhadap penandaan, disebabkan jumlah holmium non radioaktif menjadi tinggi dan terjadi kompetisi dalam pembentukan kompleks Ho-chitosan antara ^{166}Ho dan ^{165}Ho . Perubahan hasil iradiasi kemungkinan disebabkan oleh kinerja reaktor yang menurun, akibatnya fluks neutron dalam reaktor menjadi menurun.

Larutan radionuklida $^{166}\text{HoCl}_3$ yang terbentuk sebelum digunakan untuk menandai chitosan harus diketahui karakteristiknya, seperti aktivitas jenis, konsentrasi radioaktif, pH dan kemurnian radiokimianya. Berdasarkan proses pembuatan sediaan $^{166}\text{HoCl}_3$ maka pengotor radiokimia yang mungkin ada dalam sediaan adalah senyawa $^{166}\text{Ho}_2\text{O}_3$ yang tidak sempurna diubah menjadi $^{166}\text{HoCl}_3$. Penentuan besarnya pengotor radiokimia dilakukan dengan memilih suatu sistem kromatografi yang dapat memisahkan $^{166}\text{Ho}_2\text{O}_3$ dari $^{166}\text{HoCl}_3$. Dari beberapa sistem kromatografi yang dicoba

ternyata kromatografi menggunakan ITLC-SA (1x20 cm) sebagai fase diam dan campuran metanol:air:asam asetat (49:49:2) dapat memisahkan kedua senyawa tersebut dengan baik. Keuntungan lain dari sistem kromatografi ini, selain dapat memisahkan senyawa $^{166}\text{Ho}_2\text{O}_3$ ($R_f=0,0$) dari $^{166}\text{HoCl}_3$ ($R_f= 0,9-1,0$), juga dapat memisahkan senyawa bertanda ^{166}Ho -chitosan ($R_f=0,3-0,6$) yang dihasilkan dari proses penandaan. Seperti terlihat dari Gambar 1, penggunaan satu sistem kromatografi dapat mengetahui kemurnian radiokimia larutan radionuklida $^{166}\text{HoCl}_3$ juga besarnya efisiensi penandaan yang dicapai serta kemurnian radiokimia dari senyawa bertanda ^{166}Ho -chitosan tersebut.

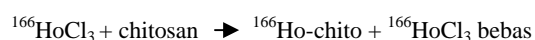


Gambar 1. Kromatogram senyawa radio aktif $^{166}\text{HoCl}_3$ dan senyawa bertanda ^{166}Ho -chitosan

Keterangan : fase diam ITLC-SA (1x20 cm) dan fase gerak metanol:air:asam asetat = 49:49:2.

Chitosan adalah *deacetylated chitin* atau *poli-[1-4]- β -D-glucosamine* dan yang ter-deasetilasi minimum sebanyak 85 %. Chitin adalah biopolimer berbentuk padat amorf tidak larut dalam air, asam encer, basa encer dan pekat juga tidak larut dalam pelarut organik [3]. Oleh karena itu, dalam proses penandaan senyawa tersebut dilarutkan dalam asam asetat 1 % dan pH diatur maksimum 3,0.

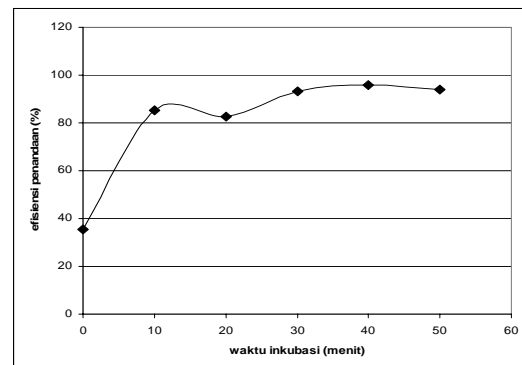
Proses penandaan chitosan dengan radionuklida ^{166}Ho melalui reaksi sebagai berikut:



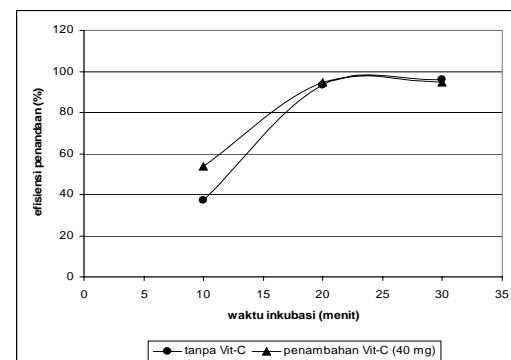
Penandaan yang dilakukan dalam berbagai variasi waktu inkubasi, menghasilkan waktu inkubasi yang optimal pada temperatur kamar.

Waktu inkubasi 10 menit memberikan hasil penandaan 80 %, kemudian setelah 30 menit efisiensi penandaan menjadi lebih tinggi yaitu di atas 90%, seperti terlihat pada Gambar 2.

Gambar 3 menunjukkan, bahwa penambahan vitamin C pada proses penandaan ternyata tidak memberikan pengaruh yang berarti terhadap keberhasilan penandaan setelah waktu inkubasi 20 menit. Vitamin C dapat mempertahankan kestabilan sediaan $^{166}\text{HoCl}_3$, karena terjadinya oksidasi oleh oksigen udara diperlambat karena vitamin C bertindak sebagai reduktor [1].



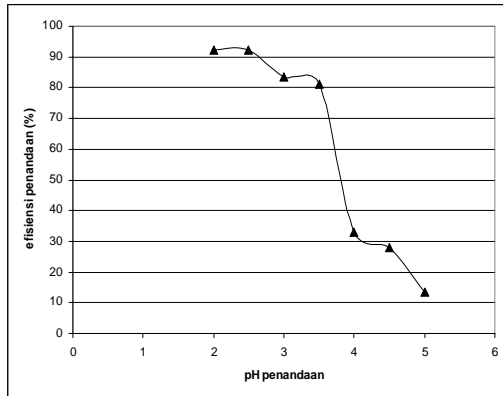
Gambar 2. Efisiensi penandaan senyawa bertanda ^{166}Ho -chitosan dengan variasi waktu inkubasi



Gambar 3. Perbandingan hasil penandaan ^{166}Ho -chitosan dengan dan tanpa penambahan vitamin C

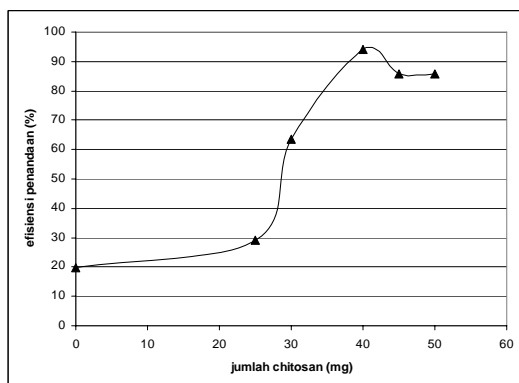
Reaksi penandaan ^{166}Ho -chitosan ternyata sangat dipengaruhi oleh pH, seperti terlihat pada Gambar 4. Pada pH 2 – 2,5 efisiensi penandaan lebih besar dari 90 %, pada kondisi pH 3 – 3,5 menurun menjadi 80 % dan pada pH 4;4,5 dan 5 efisiensi penandaan menjadi sangat rendah hanya 10 – 30 %. Selain itu pada pH di atas 5

sediaan menjadi keruh karena chitosan menjadi tidak larut pada pH tersebut.



Gambar 4. Efisiensi penandaan ^{166}Ho -chitosan pada pH yang bervariasi

Keberhasilan penandaan dipengaruhi pula oleh jumlah chitosan yang bereaksi. Terlihat pada Gambar 5 bahwa efisiensi penandaan tertinggi diperoleh pada jumlah chitosan sebanyak 40 mg dengan menghasilkan efisiensi penandaan di atas 90%, tetapi pada jumlah 45 dan 50 mg efisiensi penandaan menjadi turun di bawah 90 %. Gambar 5 juga membuktikan, bahwa vitamin C tidak bereaksi membentuk kompleks dengan radionuklida ^{166}Ho , hal ini terlihat pada hasil penandaan tanpa penambahan chitosan memberikan efisiensi penandaan hanya 20 %. Hal ini terjadi kemungkinan karena adanya ikatan antara ^{166}Ho dengan molekul asetat yang ada di dalam campuran.



Gambar 5. Efisiensi penandaan ^{166}Ho -chitosan pada jumlah chitosan yang bervariasi

4. KESIMPULAN

Senyawa bertanda ^{166}Ho -chitosan dapat disintesis melalui reaksi penandaan antara chitosan dengan radionuklida holmium-166. Radionuklida ^{166}Ho diperoleh dari hasil iradiasi $^{165}\text{Ho}_2\text{O}_3$ alam dalam reaktor nuklir TRIGA-2000, Bandung yang kemudian dilarutkan dalam HCl 1N, dan ditambah larutan HCl 0,002N pada pH maksimal 3,0.

Penentuan efisiensi penandaan yang juga menyatakan besarnya kemurnian radiokimia dari senyawa bertanda ^{166}Ho -chitosan yang dihasilkan, dilakukan dengan sistem kromatografi menggunakan ITLC-SA (1 x 20 cm) sebagai fase diam dan campuran metanol : air : asam asetat = 49 : 49 : 2 sebagai fase gerak.

Metode penandaan yang dilakukan memberikan hasil senyawa bertanda ^{166}Ho -chitosan dengan kemurnian radiokimia > 90 %. Hasil tersebut diperoleh pada kondisi penandaan optimal yaitu pada pH 2-2,5, jumlah chitosan 40 mg dan waktu inkubasi selama minimal 30 menit pada temperatur kamar, menggunakan larutan radioisotop tidak bebas pengemban $^{166}\text{HoCl}_3$ dengan konsentrasi total holmium 5 mg/0,1 mL. Penambahan vitamin C tidak mempengaruhi efisiensi penandaan, tetapi dapat mempertahankan kestabilan sediaan dari pengaruh oksidasi udara.

Hasil penandaan setelah melalui proses pengendalian kualitas yang lebih jauh, diharapkan dapat digunakan di bidang kedokteran nuklir untuk terapi kanker hati, *intracavitary* dan peradangan sendi.

5. UCAPAN TERIMA KASIH

Kami ucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Sdri. Mimin Ratna Suminar dan Sdr. Nana Suherman dari Bidang Senyawa Bertanda dan Radiometri, PTNBR-BATAN yang telah membantu kami dalam menyelesaikan penelitian ini.

6. DAFTAR PUSTAKA

1. PARK, K.B., KIM, Y.M., SHIN, B.C., KIM, J.R., Therapeutic application of new holmium-166 chitosan complex in malignant and benign diseases (Proc. of a Symposium of Modern Trend in Radiopharmaceuticals for Diagnosis and

- Therapy, IAEA-TECDOC 1029,1998), IAEA, Lisbon, Portugal (1998) 569.
2. **ADAM S., SETIAWAN D., IDRIS I., MARYAM I.**, Pembuatan radioisotop holmium-166, Laporan Hasil Penelitian Proyek Pemanfaatan Reaktor TRIGA 2 MW, Puslitbang Teknik Nuklir-BATAN, Bandung (2002).
 3. **ANONYMOUS**, Radioisotope Production and Quality Control, Technical Report Series No.128, IAEA, Vienna (1971).
 4. **LIM, S.M., CHOI, C.W., PARK, S.Y., LEE, B.H., PARK, K.B.**, Animal experiments and clinical trials of ^{166}Ho -chitosan for various cancers (Proc. of a Symposium of Modern Trend in Radiopharmaceuticals for Diagnosis and Therapy, IAEA-TECDOC 1029, IAEA, Lisbon, Portugal (1998) 277.
 5. **TIM EDITOR EGC**, Kamus Kedokteran Dorland, ed. 26, Penerbit Buku Kedokteran EGC, (1996) 1666.

7. DISKUSI

Marlina – PTNBR BATAN

1. Kompleks Ho-chitosan dilakukan dengan *deacetylated*, tetapi dalam pengerjaannya justru ditambah asam asetat glasial
2. Apakah cara pemurnian chitosan sudah diketahui ?
3. Berapa lama kestabilan Ho – chitosan ?

Nanny Kartini :

1. Jika tidak ditambahkan asam asetat maka tidak akan larut karena asam asetat digunakan untuk berikatan dengan Ho.
2. Pada penelitian ini tidak dilakukan pemurnian chitosan, karena chitosan diperoleh dengan cara membeli yang sudah murni.
3. Belum diketahui, akan dilakukan pada penelitian yang akan datang.

Swasono S T –PRR BATAN

1. Bagaimana hipotesis bentuk kompleks ^{166}Ho -Chitosan ?
2. Chitosan adalah *deacetylated* dan waktu preparasi dilarutkan dalam asam asetat glasial, jadi kembali bentuk *acetyl*. Kenapa tidak chitin saja ?

Nanny Kartini :

1. Hipotesis sementara :
Bahwa yang berikatan chitosan dengan ^{166}Ho adalah melalui gugus *acetyl*-nya.
2. Karena itu pada penelitian ini digunakan chitosan (chitin yang terdeasetilasi) yang kemudian dilarutkan kembali dalam asam asetat untuk menempelkan kembali gugus asetil pada chitosan tsb. Selain itu chitosan ini tidak larut dalam air.

Adang H G – PRR BATAN

1. Kemurnian chitosan sebagai bahan baku senyawa ^{166}Ho – chitosan apakah sudah diketahui ?
2. Berapa lama kestabilan kompleks ^{166}Ho -chitosan pada penyimpanan ?

Nanny Kartini :

1. Memurnikan chitosan, tampaknya sudah ada prosedur tetapnya, karena kami memperolehnya sudah dalam bentuk chitosan murni buatan sigma.
2. Kestabilan kompleks ^{166}Ho – chitosan akan ditentukan pada penelitian karakterisasi ^{166}Ho – chitosan. Tetapi apabila dilihat dari hasil variasi waktu penandaan (Gambar 2) terlihat bahwa sampai 50 menit, efisiensi penandaan masih > 90%.