

# Manuskrip\_Arini

*by Arini N*

---

**Submission date:** 01-Jul-2021 03:15PM (UTC+0700)

**Submission ID:** 1614497042

**File name:** Arini\_Nurhaqiqi\_Aminudin\_Bifunctional\_chelator\_for\_99m-Tc.pdf (158.95K)

**Word count:** 1551

**Character count:** 10308

**REVIEW JURNAL: TEKNESIUM-99m DAN KHELATOR DWIFUNGSI TEKNESIUM-99m SEBAGAI AGEN RADIOFARMAKA TARGET SPESIFIK**

**Arini Nurhaqiqi Aminudin, Holis Abdul Holik**

**3**  
Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran

Jl. Raya Bandung Sumedang km 21 Jatinangor 45363

[arini17003@mail.unpad.ac.id](mailto:arini17003@mail.unpad.ac.id)

**ABSTRAK**

$^{99m}\text{Tc}$  adalah radioisotop pemancar positron yang memiliki karakteristik optimal untuk digunakan dalam kedokteran nuklir. Diketahui waktu paruhnya 6.02 jam dengan  $E_\gamma$  sebesar 140 keV, mode peluruhan IT 100%. Produksi  $^{99m}\text{Tc}$  dilakukan menggunakan generator  $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ .  $^{99m}\text{Tc}$  dielusi dari generator dalam bentuk larutan  $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$ . Saat ini lebih dari 80% radiofarmaka diagnostik yang digunakan pada klinik di seluruh dunia mengandung  $^{99m}\text{Tc}$ . Secara umum penggunaan  $^{99m}\text{Tc}$  dilakukan pada diagnosis onkologi, kardiologi, dan scan tulang, serta imaging fungsi organ seperti ginjal, hati, otak, dan paru-paru. Pada aplikasinya, radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc}$  seringkali dikongjugasi dengan khelator dwifungsi dimana yang paling umum adalah dengan HYNIC, DTPA, dan  $\text{MAG}_3$ . HYNIC lebih unggul dalam aspek biodistribusi dan efisiensi, sementara DTPA memiliki waktu penyerapan yang paling cepat diantara ketiganya.

**Kata kunci: Radiofarmaka, Teknesium-99m, Khelator Dwifungsi Teknesium-99m**

**ABSTRACT**

*$^{99m}\text{Tc}$  is a positron-emitting radioisotope that has optimal properties for use in nuclear medicine. Given a half-life of 6.02 hours with  $E_\gamma$  of 140 keV, 100% IT decay mode.  $^{99m}\text{Tc}$  production is carried out using a  $^{99}\text{Mo} / ^{99m}\text{Tc}$  generator.  $^{99m}\text{Tc}$  is eluted from the generator in the form of a  $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$  solution. Thus, more than 80% of the diagnostic radiopharmaceuticals used in clinics worldwide contain  $^{99m}\text{Tc}$ . In general, the use of  $^{99m}\text{Tc}$  is carried out in the diagnosis of oncology, cardiology, and bone scans, as well as imaging of organ functions such as kidneys, liver, brain, and lungs. In its application,  $^{99m}\text{Tc}$  radiopharmaceuticals have been conjugated with a dual-*

*function chelator, the most common of which are HYNIC, DTPA, and MAG<sub>3</sub>. HYNIC is superior in terms of biodistribution and efficiency, while DTPA has the fastest absorption time of the three.*

**Keywords:** *Radiopharmaceuticals, Technetium-99m, Technetium-99m Bifunctional Chelator*

## **Pendahuluan**

Radiofarmaka merupakan formulasi farmasi yang terdiri dari zat radioaktif yaitu radioisotop dan molekul berlabel radioisotop (Debnath *et.al.*, 2016). Radioisotop memancarkan radiasi sinar gamma untuk penggunaan diagnostik serta partikel alfa atau beta untuk penggunaan terapeutik (Sarko *et.al.*, 2012).

Pada praktik kedokteran nuklir 95% radiofarmaka digunakan untuk kegiatan diagnosis, agen pencitraan diagnostik non-invasif sebagai sumber informasi penunjang terkait fungsi dan struktural organ serta jaringan yang sakit. Dalam kondisi ini, radiofarmaka tidak memiliki efek farmakologis karena digunakan dalam jumlah pelacak sehingga berbeda dengan obat konvensional yang memiliki hubungan dosis-respons. Radiofarmakapun digunakan sebagai terapi seperti pada kanker, rheumatoid arthritis, dan sebagai pereda nyeri (Debnath *et.al.*, 2016).

Isotop yang paling umum digunakan dalam radiofarmaka adalah radioaktif

halogen dan lantanida. Sementara itu, radionuklida metalik berlabel adalah yang paling ideal diaplikasikan dalam kedokteran nuklir karena ketersediaan dan karakteristiknya. Adapun pemilihan radionuklida dilakukan berdasarkan sifat fisik dan kimianya yaitu waktu paruh, jenis peluruhan, tipe emisi yang berhubungan dengan energi, ketersediaan dan harganya (Sarko *et.al.*, 2012).

Agen khelator dwifungsi (BCA) adalah zat yang mampu melakukan pengkelatan logam dan berikatan dengan senyawa yang aktif secara biologis tanpa mempengaruhi protein atau peptide. Agen ini digunakan untuk membentuk hubungan yang stabil antara radiometal dengan bagian pembawa dari radiofarmaka. Desain khelator dwifungsi harus mempertimbangkan dampak dari khelat radiometal terhadap keadaan biologis dari target spesifiknya (Sarko *et.al.*, 2012).

Terdapat dua cara untuk memberi label biomolekul dengan BCA yaitu pra-pelabelan (pendekatan *chelate preformed*)

dan pasca-pelabelan (pelabelan tidak langsung). Pra-pelabelan melibatkan pengikatan radiometal dengan BCA, diikuti dengan penambahan kompleks tersebut ke biomolekul. Metode ini terlalu rumit untuk diaplikasikan pada rutinitas dalam praktik medis. Sebaliknya, pelabelan pasca umum digunakan dalam praktik medis. Pelabelan ini diawali dengan penyiapan sebuah konjugat dari biomolekul dan sebuah BCA, setelah itu ia diikatkan ke radiometal yang tereduksi (Maruk *et.al.*, 2011).

$^{99m}\text{Tc}$  adalah radioisotop pemancar positron yang memiliki karakteristik optimal untuk digunakan dalam kedokteran nuklir. Diketahui waktu paruhnya 6.02 jam dengan  $E_\gamma$  sebesar 140 keV, mode peluruhan IT 100%. Produksi  $^{99m}\text{Tc}$  dilakukan menggunakan generator  $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ .  $^{99m}\text{Tc}$  diekstraksi dari generator dalam bentuk larutan  $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$ . Maka lebih dari 80% radiofarmaka diagnostik yang digunakan di klinik di seluruh dunia mengandung  $^{99m}\text{Tc}$  (Maruk *et.al.*, 2011). Secara umum penggunaan  $^{99m}\text{Tc}$  dilakukan pada diagnosis onkologi, kardiologi, dan scan tulang, serta imaging fungsi organ seperti ginjal, hati, otak, dan paru-paru (Debnath *et.al.*, 2016). Contohnya adalah pemakaian  $^{99m}\text{Tc}$ -EC untuk pencitraan kanker kepala dan leher (Ginat *et al.*, 2017) serta skintigrafi fungsi

ginjal dan perfusi (Danilczuk, 2020). Lalu penggunaan  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetate pada deteksi *ectopic gastric mucosa* (EGM) (Hosseinnezhad, 2014)

### **Metode**

Penulisan review artikel ini dilakukan dengan cara pencarian literatur menggunakan Google Scholar dan PubMed dengan kata kunci “Bifunctional chelator for  $^{99m}\text{Tc}$ ”, “ $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA”, “ $^{99m}\text{Tc}$ -MAG<sub>3</sub>”, dan “ $^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC”. Data primer diperoleh dari jurnal internasional dan jurnal nasional yang diterbitkan 10 tahun terakhir.

## Hasil

Khelator dwifungsi	Radiofarmaka	Fungsi	Sumber
HYNIC	$^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC-(tricine/EDDA)-FROP peptide	Diagnosis dan terapi tumor payudara pada MCF-7	(Ahmadpour <i>et al.</i> , 2018)
	$^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC-TOC (Tekrotyd)	Diagnosis tumor neuroendokrin	(Garai <i>et al.</i> , 2016)
	$^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC-TOC	Diagnosis tumor neuroendokrin paru	(Boutsikou <i>et al.</i> , 2018)
bis(hydroxamamide) derivative [C3(BHam)2]	$^{99m}\text{Tc}$ -C3(BHam)2-annexin A5	Deteksi awal apoptosis tumor sebagai respons kemoterapi	(Ogawa <i>et al.</i> , 2013)
diethylenetriaminepentaacetic acid (DTPA)	$^{99m}\text{Tc}$ -DTPA–digitoxigenin	Diagnosis sel kanker ginjal kronis	(Munkert <i>et al.</i> , 2019)
	$^{99m}\text{Tc}$ DTPA	Diagnosis awal gagal ginjal kronis	(Miftari <i>et al.</i> , 2017)
	$^{99m}\text{Tc}$ -DTPA-CB86	Diagnosis rheumatoid arthritis	(Liu <i>et al.</i> , 2020)

99mTc DTPA	Diagnosis stage dan monitoring penyakit Graves	(Galuska <i>et al.</i> , 2018) (Smuzowski, 2019)
99mTc DTPA	Imaging untuk identifikasi <i>neurological disorders</i>	(Verma <i>et al.</i> , 2020)
99mTc DTPA	Renografi diuretic pada evaluasi hidronefrosis	(Simal, 2018)
MAG <sub>3</sub>	99mTc- MAG <sub>3</sub>	Pengukuran fungsi ginjal (Tantawy, 2012)
Tricarbonyl Glycine	99mTc Tricarbonyl	Imaging ekskresi ginjal, (Jang <i>et al.</i> , 2012)
Oligomers	Glycine Oligomers	biodistribusi biomolekul dalam tubuh
2	Gly-(D) Ala-Gly-Gly	99mTc-Gly-(D) Ala-Gly-Gly -ZHER <sub>2:3:42</sub>
		Deteksi kanker payudara melalui reseptor HER2 (Zhang <i>et al.</i> , 2013)

## Pembahasan

### *Agen Khelator Dwifungsi Teknesium-99m (Tc-99m)*

Agen khelator dwifungsi Tc-99m yang paling menjanjikan adalah DTPA, MAG<sub>3</sub>, dan HYNIC. Penelitian menunjukkan ketiganya (dengan trisin sebagai ko-ligan) memiliki stabilitas pada plasma darah manusia tidak kurang dari 85% selama 24 jam dengan suhu 37°C. Adapun dari aspek biodistribusi dan efisiensi, HYNIC lebih unggul dibanding dua lainnya. Efisiensi DTPA, MAG<sub>3</sub>, dan HYNIC berturut-turut s <10, 40 ± 5, dan 60 ± 7.5%.

Sementara itu, urutan waktu penyerapan oleh sel tumor terhadap ketiga agen khelator dwifungsi ini DTPA>HYNIC >MAG<sub>3</sub>. Lalu untuk waktu *clearence* berurutan sebaliknya yaitu MAG<sub>3</sub>> HYNIC> DTPA.

### *HYNIC (Hydrazinonicotinamide)*

HYNIC merupakan salah satu agen khelator dwifungsi yang paling umum digunakan untuk pelabelan antara Tc-99m dengan peptide dan protein. Mekanisme kerja HYNIC yaitu sebagai ligan monodentate atau bidentate, HYNIC membentuk kompleks Tc-99m ligand dengan ko-ligan yang sesuai.

HYNIC menjadi gugus fungsi ganda untuk peptida FROP-1 yang diberi label radio <sup>99m</sup>Tc. Pemakaian HYNIC membentuk kompleks yang stabil serta meningkatkan afinitas peptide FROP-1 pada sel MCF-7, kapasitas pengikatan, dan kinetika pengikatan. Studi menunjukkan bahwa <sup>99m</sup>Tc-HYNIC-(tricine/EDDA)-FROP peptide memiliki potenssi untuk pencitraan dan diagnosis kanker payudara pada MCF-7.

### *diethylenetriaminepentaacetic acid (DTPA)*

<sup>99m</sup>Tc-DTPA digunakan dalam diagnosis awal gagal ginjal kronis melalui pemeriksaan nilai GFR dengan metode *Gate GFR DTPA*. Sebagai perbandingan sensitivitas, spesifisitas, dan keakuratan diagnostik uremia dan kreatinemia untuk deteksi gagal ginjal berturut-turut adalah 83,33%; 63%; dan 69%; sementara untuk <sup>99m</sup>Tc-DTPA 100%; 47,5%; dan 61,8%. Maka sintigrafi <sup>99m</sup>Tc-DTPA yang dikolaborasikan dengan tes biokimia sangat sensitive untuk deteksi awal pasien gagal ginjal; kronis.

### *Mercaptoacetyltriglycine (MAG<sub>3</sub>)*

Tc-MAG<sub>3</sub> merupakan generasi pertama radiofarmaka. Senyawa awal dari sediaan ini adalah S-benzylmercaptoacetyltriglycine yang gugus

benzilnya hilang akibat tingginya suhu saat sintesis. Tc-99m- MAG<sub>3</sub> berkembang sebagai agen diagnosis fungsi ekskresi ginjal, mengalahkan *o*-iodohippuran.

Tc-99m yang dilabeli dengan peptide dan dikonjugasikan MAG<sub>3</sub> keseluruhan ekskresinya melalui hati. Penyerapan MAG<sub>3</sub> oleh sel tumor sebesar 0,2%, lebih kecil dibandingkan HYNIC yang mencapai 2,4-9,6%.

<sup>1</sup> *bis(hydroxamamide) derivative*  
[C3(BHam)2]

<sup>99m</sup>Tc-C3(BHam)2-annexin A5 terbukti memiliki karakteristik pendukung yang lebih baik untuk menunjang diagnosis terhadap tumor apoptosis dibandingkan <sup>99m</sup>Tc-HYNIC-annexin A5. <sup>99m</sup>Tc-C3(BHam)2-annexin A5 terakumulasi rendah pada jaringan non-target seperti ginjal, selain itu radiofarmaka ini terbukti mampu mendeteksi dengan baik respon terhadap kemoterapi. Hal ini berdasarkan penelitian dengan perlakuan menggunakan tikus yang mengalami tumor diberikan kemoterapi (5-FU) sehingga terjadi inhibisi tumor, setelahnya terjadi peningkatan akumulasi <sup>99m</sup>Tc-C3(BHam)2-annexin A5 yang berkorelasi dengan sel positif-TUNEL.

### *Tricarbonyl Glycine Oligomers*

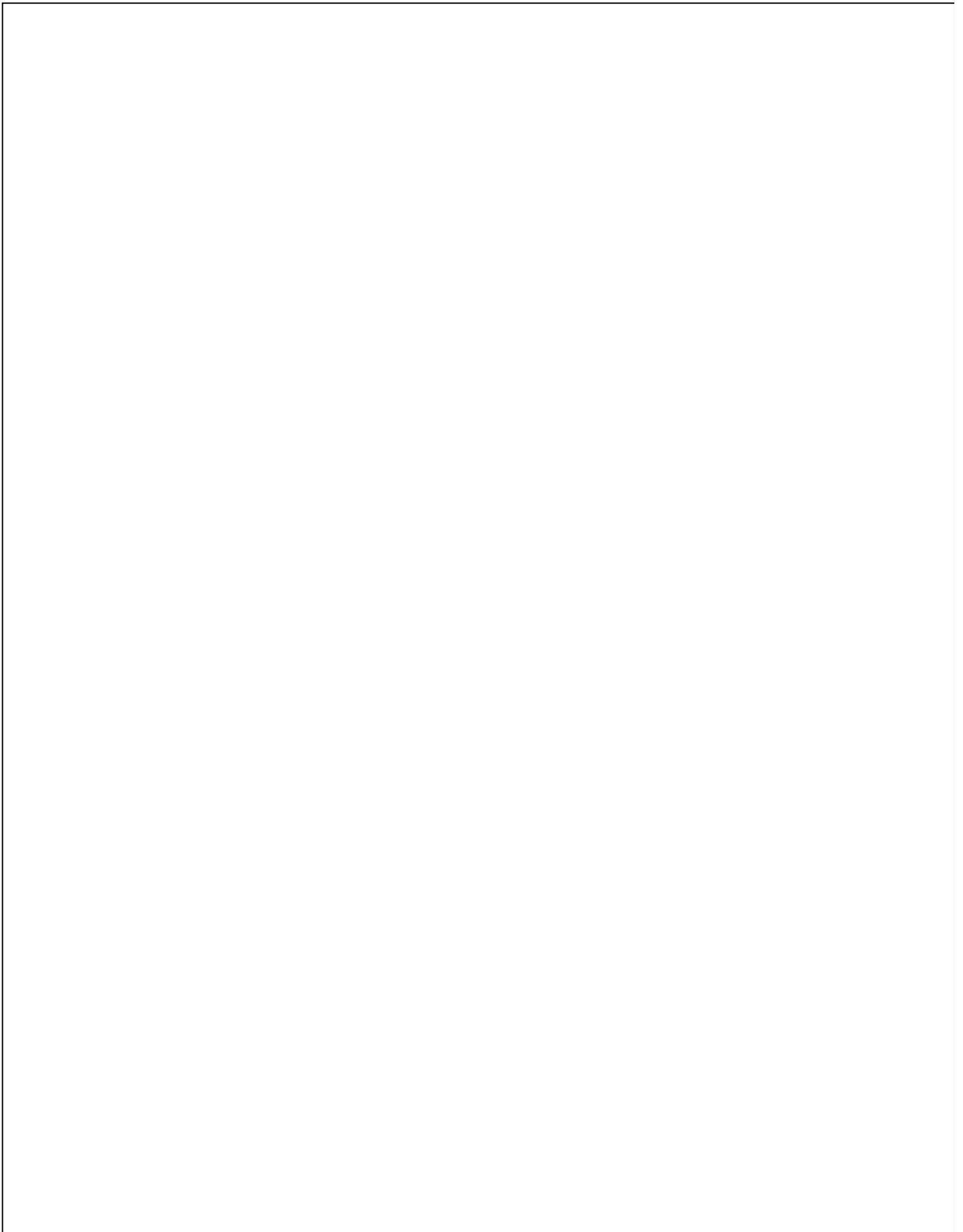
Teknesium-99m tricarbonyl glycine oligomers *labeling yield* mencapai lebih dari 95%. Triglycine mempunyai karakteristik yang baik sebagai agen khelator dwifungsi karena meningkatkan *radiolabeling yield* pada prototipe biomolekul. Selain itu, Teknesium-99m tricarbonyl glycine oligomers diekskresikan dari ginjal dengan cepat sementara penyerapannya di hati rendah. Kondisi-kondisi ini menjadi landasan pemakaian Teknesium-99m tricarbonyl glycine oligomers untuk imaging ekskresi ginjal dan biodistribusi biomolekul dalam tubuh

<sup>2</sup> *Gly-(D) Ala-Gly-Gly*

<sup>99m</sup>Tc-Gly-(D) Ala-Gly-Gly-ZHER<sub>2:342</sub> terbukti memiliki kestabilan yang tinggi pada *in vitro*. Jalur clearance-nya melalui ginjal. Imaging molekuler menunjukkan penyerapan radiofarmasi ini tinggi pada xenograft HER2-yang mengekspresikan SKOV-3. Maka dari itu, <sup>99m</sup>Tc-peptide-ZHER<sub>2:342</sub> dengan Gly-(D) Ala-Gly-Gly sebagai agen khelator dwifungsi digolongkan sebagai kandidat radiofarmaka yang menjanjikan untuk pendeteksian kanker payudara melalui biomarker *HER2-positive*.

## **Kesimpulan**

$^{99m}\text{Tc}$  adalah radioisotop pemancar positron yang memiliki karakteristik optimal untuk digunakan dalam kedokteran nuklir. Produksi  $^{99m}\text{Tc}$  dilakukan menggunakan generator  $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ . Lebih dari 80% radiofarmaka diagnostik yang digunakan di klinik di seluruh dunia mengandung  $^{99m}\text{Tc}$ . Secara umum penggunaan  $^{99m}\text{Tc}$  dilakukan pada diagnosis onkologi, kardiologi, dan scan tulang, serta imaging fungsi organ. Pada aplikasinya, radioisotop  $^{99m}\text{Tc}$  seringkali dikongjugasi dengan khelator dwifungsi dimana yang paling umum adalah dengan HYNIC, DTPA, dan MAG3. HYNIC lebih unggul dalam aspek biodistribusi dan efisiensi, sementara DTPA memiliki waktu penyerapan yang paling cepat diantara ketiganya.



## ORIGINALITY REPORT

---

4%

SIMILARITY INDEX

1%

INTERNET SOURCES

4%

PUBLICATIONS

1%

STUDENT PAPERS

---

## PRIMARY SOURCES

---

1

Kazuma Ogawa, Katsuichi Ohtsuki, Tomomi Shibata, Miho Aoki et al. "Development and Evaluation of a Novel 99mTc-Labeled Annexin A5 for Early Detection of Response to Chemotherapy", PLoS ONE, 2013

Publication

2%

2

Jennifer K. Wolf. "Bacterial Cell Walls", Emerging Infectious Diseases of the 21st Century, 2006

Publication

1%

3

[majalah.farmasetika.com](http://majalah.farmasetika.com)

Internet Source

1%

4

J-M Zhang, X-M Zhao, S-J Wang, X-C Ren, N Wang, J-Y Han, L-Z Jia. " Evaluation of Tc-peptide-Z Affibody molecule for molecular imaging ", The British Journal of Radiology, 2014

Publication

1%

---

Exclude quotes Off

Exclude matches Off

Exclude bibliography On