



Studi Awal Pembuatan Koloid Kromik Fosfat Bertanda Radioisotop ^{32}P Sebagai Bahan Pembuatan *Skin Patch*

Wira Y. Rahman*, Endang Sarmini, Herlina, Hambali, Abidin, Triyanto, Sriyono, Triani
Widyaningrum

Pusat Teknologi Radioisotop dan Radiofarmaka (PTRR) – BATAN
Gd. 11 Kawasan PUSPIPTEK Serpong, 15314

*E-mail: wira@batan.go.id

Abstract

Keloids are skin disorders or benign tumors that are due to abnormal wound healing in the binding tissue after a trauma, inflammation, surgical wounds, or burns. Low activity radioisotopes have shown to be effective in curing or eliminating keloids on the skin. One of these radioisotopes is phosphorus-32 (^{32}P), a beta (β) emitter with a half-life of 14.3 days. This radioisotope can also be developed for the treatment of keloid and skin tumors. Currently, keloid is treated by a conventional method e.g. by applying the bulk of ^{32}P radioisotope directly on keloid area and this method is considered inefficient and less secure. The purpose of this research is to obtain technology for preparing of a ^{32}P -labeled skin patch. The first step of this research is to produce ^{32}P -labeled chromic phosphate ($\text{Cr}^{32}\text{PO}_4$) colloids, through condensation involving oxidation-reduction reaction. In this step, Cr (VI) is reduced to Cr (III) to form $\text{Cr}^{32}\text{PO}_4$ with a particle size of $<1 \mu\text{m}$. These particles ($\text{Cr}^{32}\text{PO}_4$) are to expect to distribute evenly when mixed with silicon to form skin patch which will not decompose easily. Characterization of the prepared $\text{Cr}^{32}\text{PO}_4$ colloids gave a yield of 97,8%. Geometric standard deviation (σ) of colloidal particles amounted to 163.7 nm shaped poly-disperse. Further study needs to be performed in due time in order to have $\text{Cr}^{32}\text{PO}_4$ colloids with suitable particle size.

Keywords: keloid, chromic phosphate colloid, skin patch, condensation, oxidation-reduction reaction

Pendahuluan

Radioisotop ^{32}P telah lama digunakan untuk terapi dalam kedokteran nuklir. Penggunaan radioisotop ^{32}P yang telah dilakukan dalam radioterapi diberikan lewat media kateter, kawat, dan seeds. Radioisotop ^{32}P adalah radionuklida yang dapat dihasilkan dari reaktor melalui reaksi nuklir $^{32}\text{S}(n,p)^{32}\text{P}$ dengan waktu paruh 14,2 hari (IAEA-TECDOC, 2001). Merupakan pemancar β yang menghasilkan energi maksimum 1,71 MeV dengan energi rata-rata 0,7 MeV (Kichizo 1964). Kisaran jarak maksimum partikel beta di udara adalah 620 cm di udara, 0,8 cm di dalam jaringan dan 0,6 cm di Plexiglas (Witten, Brauer, 1956). Radioisotop ^{32}P sebagai beta murni memiliki LET (*Linear Energy Transfer*) yang rendah dibandingkan partikel alpha. Oleh karena itu, ^{32}P dianggap cocok digunakan untuk terapi kolid/tumor kulit jinak (Wells, MacBride, 2003).

Sampai saat ini belum ada terapi keloid yang memberikan hasil memuaskan. Kombinasi terapi meliputi operasi dan radioterapi dianggap merupakan terapi yang paling baik untuk keloid yang tidak memberikan respon dengan terapi konvensional (Lee, 1997). Salgueiro (2008) telah melakukan penelitian untuk melihat apakah efek radioisotop sebagai sumber terbuka dapat memberikan efek sama dengan sumber tertutup. Dalam penelitian ini ^{32}P diubah dari bentuk larutan menjadi bentuk bubuk kromik fosfat yang dicampur ke dalam silikon membentuk lembaran seperti plester. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa ^{32}P sumber terbuka memenuhi syarat bioevaluasi untuk desain sebagai bahan brakiterapi pada keloid. Meskipun dalam bentuk sumber terbuka tetapi sifat kerjanya menyerupai sumber tertutup. Sementara terapi radioisotop ^{32}P untuk keloid/tumor kulit jinak belum pernah dalam bentuk sumber terbuka (Jacobs, 1958; Anghileri, 1965; Prabhakar, 1999). Pengobatan keloid menggunakan radioisotop ^{32}P dapat meminimalisasi efek kekambuhan setelah terapi.

Pembuatan koloid kromik fosfat bertanda radioisotop ini dilakukan dengan cara kondensasi dengan reaksi redoks, menggunakan natrium sulfat sebagai reduktor yang akan mereduksi Cr (VI) dari asam kromat menjadi Cr (III) membentuk kromik fosfat (CrPO_4) (Purba, 2007; Sunarya 2016) dengan asam fosfat yang mengandung radioisotop ^{32}P . Kromik ^{32}P fosfat ($\text{Cr}^{32}\text{PO}_4$) ini yang akan digunakan sebagai bahan pembuat skin patch (Brenk, Clarke, 1959).

Oleh karena itu, Pusat Teknologi Radioisotop dan Radiofarmaka (PTRR) merupakan institusi di bawah BATAN yang mengembangkan Radioisotop dan Radiofarmaka mencoba melakukan pengembangan pembuatan koloid kromik fosfat sebagai bahan pembuat skin patch bertanda radioisotop ^{32}P untuk pengobatan keloid. Proses



pembuatan koloid kromik fosfat bertanda ^{32}P ini menggunakan radioisotop ^{32}P yang sudah diproduksi oleh PTRR sendiri dalam bentuk $\text{H}_3^{32}\text{PO}_4$. Diharapkan dari pengembangan ini bisa diperoleh senyawa koloid kromik fosfat, yang bisa digunakan untuk inovasi pengobatan keloid/tumor kulit di rumah sakit - rumah sakit di Indonesia.

Metode Penelitian

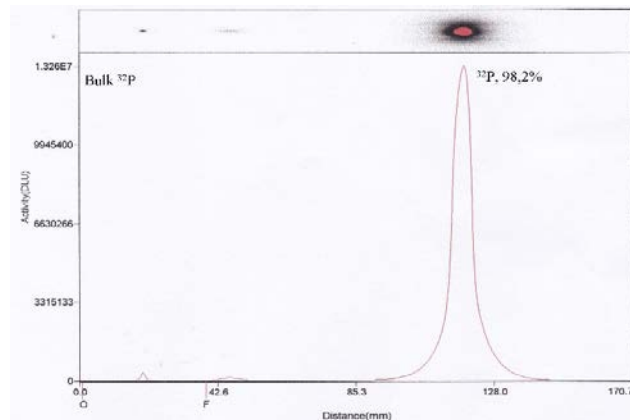
Koloid kromik fosfat disintesis menggunakan metoda kondensasi dan rekasi kimia reduksi oksidasi (redoks) dari senyawa ortofosfat yang mengandung ^{32}P dengan kromat dan gelatin. Sebagai reduktornya adalah natrium sulfit (Na_2SO_3) yang akan mereduksi Cr (VI) menjadi Cr (III) sehingga terbentuk senyawa CrPO_4 . Koloid yang terbentuk ditambahkan gelatin sebagai pelindung koloidnya.

Pada tahap awal dicampur asam kromat (10 mg/mL) dan asam fosfat (10 mg/mL) yang mengandung fosfat radioaktif ($\text{H}_3^{32}\text{PO}_4$) ke dalam labu destilasi yang telah dipasang pendingin dan dipanaskan dalam penangas air pada temperatur 80°C selama 5 menit. Kemudian ditambahkan aquabides dan gelatin (2 %), campuran direduksi dengan natrium sulfit (200 mg/mL). Pada tahap akhir campuran diaduk dengan kecepatan 500 rpm selama 20 menit pada temperatur 80°C .

Uji radiofosfat kromik koloid dilakukan dengan kromatografi lapis tipis menggunakan PEI (*polyethylenimine*) selulosa sebagai fasa diam dan larutan KH_2PO_4 sebagai fasa gerak dan visualisasi menggunakan *autoradiography scanner* Setelah proses sintesis selesai dicuplik untuk dianalisis penentuan ukuran partikelnya menggunakan PSA (*particle size analyser*).

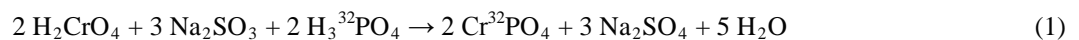
Hasil dan Pembahasan

Pada Gambar 1 ditampilkan kemurnian radiokimia dari larutan $\text{H}_3^{32}\text{PO}_4$ yang digunakan untuk sintesis koloid kromik fosfat bertanda ^{32}P . Dari Gambar 1 terlihat kemurnian radiokimia ^{32}P adalah 98,2%. Hal ini ditunjukkan adanya cacahan yang maksimum pada R_f 0,687.



Gambar 1. Radiokromatogram radioisotop ^{32}P ($\text{H}_3^{32}\text{PO}_4$)

Adapun hasil sintesis pembuatan koloid kromik fosfat menggunakan larutan $\text{H}_3^{32}\text{PO}_4$ (aktivitas 5,991 mCi) ditunjukkan pada Gambar 2. Dari Gambar 2 terlihat kromik fosfat ^{32}P yang dibuat oleh PTRR sudah menyerupai kromik fosfat produksi Pars Isotope Company Iran. Hal ini menunjukkan bahwa prosres sintesis yang dilakukan di PTRR telah terbentuk koloid kromik fosfat sesuai dengan persamaan reaksi (1).



Dari reaksi tersebut terlihat Natrium sulfit akan mereduksi CrO_3^{2-} menjadi Cr^{3+} , dengan pemanasan ion sulfit membentuk ion kompleks aquo $\text{Cr}(\text{H}_2\text{O})_6^{3+}$ (hexaaquachromium (III)) pada pH rendah. Saat pH meningkat karena penambahan natrium sulfit ion kompleks aquo $\text{Cr}(\text{H}_2\text{O})_6^{3+}$ segera mengalami polimerisasi melalui proses olasi yaitu ion-ion logam (Cr) membentuk polimer dalam larutan berair menghasilkan kompleks hidroksida yang mengendap sebagai hidrat kompleks yang besar dalam bentuk $\text{Cr}(\text{OH})_3 \cdot x \text{H}_2\text{O}$. Pemanasan dan pH yang tinggi akan memasukkan ion fosfat (PO_4^{2-}) ke dalam kompleks hidroksida dan membentuk senyawa tak larut CrPO_4 (berwarna biru muda). Untuk mencegah terjadinya agregat yang besar pada saat pembentukan polimer digunakan gelatin sebagai medianya, sehingga kompleks kromik akan terikat dengan koordinasi ke asam amino dari protein dan ion fosfat sangat terikat pada kromik kompleks. Gelatin sebagai koloid pelindung akan membentuk lapisan disekeliling partikel koloid sehingga partikel koloid tersebut tidak menggumpal atau terpisah dari mediumnya.



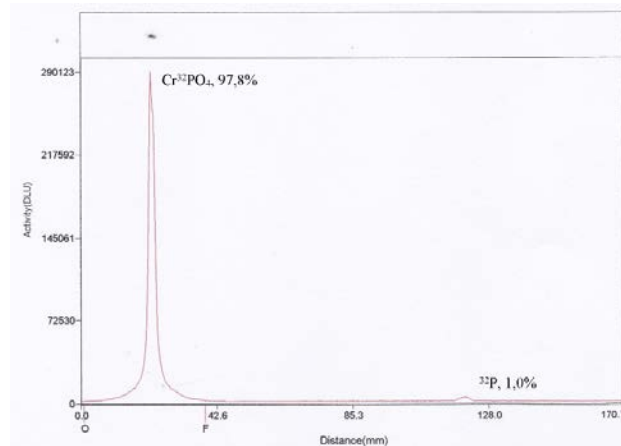
(a) Hasil sintesis kromik 32 fosfat



(b) Kromik 32 fosfat Pars Isotope Company (Iran)

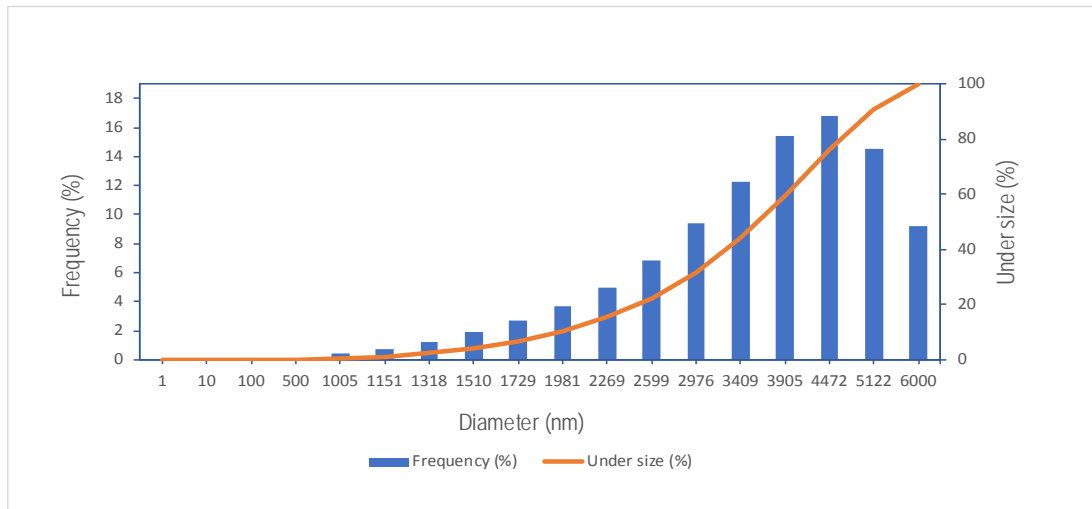
Gambar 2. Hasil sintesis kromik 32 fosfat

Untuk melihat kemurnian hasil sintesis koloid kromik 32 fosfat dianalisis secara KLT (kromatografi lapis tipis) menggunakan PEI *cellulose* sebagai fasa diam dan larutan KH_2PO_4 sebagai fasa gerak, hasil analisis dapat dilihat sebagai berikut:



Gambar 3. Radiokromatogram hasil sintesis kromik 32 fosfat

Dari kromatogram tersebut terlihat rendemen hasil sintesis kromik 32 fosfat ($\text{Cr}^{32}\text{PO}_4$) mencapai 97,8% dengan R_f 0,125. Ukuran partikel koloid kromik fosfat dianalisis menggunakan PSA (*Particel Size Analyzer*). Hasil analisis kromik fosfat menggunakan PSA dapat dilihat seperti berikut :



Gambar 4. Hasil analisis kromik fosfat dengan PSA

Dari Gambar 4 terlihat ukuran partikel yang terbentuk berkisar pada diameter 3 – 5 μm (3000 – 5000 nm) sebesar 58,98% dengan ukuran partikel rata-rata 3557,7 nm, geometrik diameter rata-rata (d_g) 3338,8 nm dan standar deviasi geometrik (σ_g) 163,7 nm. Diketahui bila $\sigma_g \leq 1,25$ maka partikel yang terukur adalah *mono-disperse*. Sedangkan bila $\sigma_g > 1,25$, maka partikelnya berbentuk *poly-disperse*. Berdasarkan hasil pengukuran tersebut partikel koloid kromik ^{32}P fosfat hasil sintesis adalah *poly-disperse* karena $\sigma_g > 1,25$. Sedangkan partikel yang diinginkan diameter 0,1 – 0,6 μm (100 – 600 nm) masih terlalu besar.

Ukuran partikel ini sangat dipengaruhi oleh pembentukan agregat saat terjadinya proses reduksi dengan penambahan natrium sulfat. Natrium sulfat akan mereduksi Cr^{6+} menjadi Cr^{3+} , sementara ion Na^+ akan menetralkan muatan partikel koloid sehingga koloid tersebut terkoagulasi, dengan pengadukan yang cepat mencegah terjadinya koagulasi dan partikel koloid dapat terdispersi dalam larutannya. Kemungkinan lain tidak diperoleh ukuran yang diinginkan dipengaruhi oleh kecepatan pengadukan yang masih belum optimal sehingga ukuran partikel belum sesuai dengan yang diinginkan.

Keberhasilan proses sintesis kromik ^{32}P fosfat ini sangat ditentukan oleh kemurnian radiokimia dari radioisotop ^{32}P , proses kondensasi, temperatur pada saat sintesis, pH dan kecepatan pengadukan. Perlu dilakukan penambahan kecepatan pengadukan lebih dari 500 rpm. Kecepatan pengadukan sangat mempengaruhi ukuran partikel dalam pembentukan koloid, berdasarkan hal tersebut akan dilakukan optimalisasi pengadukan sehingga diperoleh ukuran partikel seperti yang diinginkan.

Kesimpulan

Proses sintesis kromik ^{32}P fosfat ini sudah memberikan hasil yang cukup bagus dengan rendemen hasil sintesis 97,8%, R_f 0,125, standar deviasi geometrik (σ_g) partikel koloid sebesar 163,7 nm berbentuk *poly-disperse*. tetapi kestabilan koloidnya masih kurang karena partikel koloidnya masih cukup besar $> 1\mu\text{m}$ dengan ukuran partikel rata-rata 3557,7 nm, sementara yang diinginkan $< 1\mu\text{m}$. Perlu dilakukan optimalisasi pada saat pengadukan.

Ucapan Terima Kasih

Terima kasih kepada teman-teman PSTNT – BATAN Bandung, Ibu Isti Daruwati, Maula Ekasriyani dan Endah atas bantuannya untuk analisis koloid kromik fosfat menggunakan PSA.

Daftar Pustaka

- B. Kichizo. The Preparation of Phosphorus-32 in a High Specific Activity Using the Szilard-Chalmers Effect * free paper the process for the preparation of phosphorus-, Radioisot. Prod. Lab. Japan At. Energy Res. Inst. Tokaimura, Ibaraki, vol. 37, no. 12, pp. 1730–1733, 1964.
- C. Jacobs, Melville L, Duarte. Radioactive Colloidal Chromic Phosphate To Control, in J A M A, 1958, vol. 166, no. 6, pp. 93–95.
- G. Prabhakar, K. S. Mehra, and N. Ramamoorthy, Studies on the preparation and evaluation of colloidal chromic phosphate - ^{32}P for possible therapeutic use, IAEA-SR-209/32, no. Radiopharmaceuticals III, pp. 126–127, 1999.



- IAEA-TECDOC-1228. Therapeutic applications of radiopharmaceuticals. Proceedings of an international seminar held in Hyderabad, India, 2001, no. June, pp. 18–22.
- J. D. Lee et al. Radionuclide therapy of skin cancers and Bowen's disease using a specially designed skin patch. *J. Nucl. Med.*, vol. 38, no. 5, pp. 697–702, 1997.
- L. J. Anghileri. Uptake of colloidal chromic radiophosphate (P-32) by bone and gonads. *Radiology*, vol. 85, no. 5, pp. 938–943, 1965.
- M. J. Salgueiro et al. Design and bioevaluation of a ^{32}P -patch for brachytherapy of skin diseases. *Appl. Radiat. Isot.*, vol. 66, no. 3, pp. 303–309, 2008.
- M. J. Salgueiro et al. Radioactive treatment of a murine melanoma using a ^{32}P -patch. *Nucl. Med. Commun.*, vol. 30, no. 9, pp. 706–712, 2009.
- M. Purba. Kimia Koloid. in materi78.co.nr, 2007, pp. 1–6.
- M. Wells and S. M. MacBride. Radiation skin reactions. *Support. care Radiotherapy.*, pp. 135–159, 2003.
- V. H. Witten, E. W. Brauer, V. Holmstrom, and R. Loevinger. Studies of Radioactive Phosphorus (^{32}P) Applied to Human Skin. *J. Invest. Dermatol.*, vol. 26, no. 6, pp. 437–447, 1956.
- W. P. H. A. C. W. H. A. S. Van Den Brenk, K. H. Clarke. Studies Of The Effect Of A Colloidal Radioactive Chromic Phosphate ($\text{Cr}^{32}\text{PO}_4$) In Clinical And Experi- Mental Malignant Effusions. pp. 181–194, 1959.
- www.parsisotope.com/, <http://parsisotope.com/pages/?action=service&key=151>. (diakses pada 21 Agustus 2018)
- Y. Sunarya. Kimia Dasar 2. 2nd ed. Bandung: Yrama Widya, 2016.



Lembar Tanya Jawab

Moderator : Harsa Prawignya (UPN "Veteran" Yogyakarta)
Notulen : Alit Istiani (UPN "Veteran" Yogyakarta)

- Penanya** : Eva Oktavia Ningrum (Institut Teknologi Sepuluh November)

Pertanyaan : Adakah efek samping pengobatan keloid dengan *skin patch* bertanda radioisotop ^{32}P ? Waktu paruh radioisotop ^{32}P adalah 14,3 hari, adakah pengaruh waktu paruh tersebut terhadap keamanan dalam proses pengobatan? Bagaimana mengetahui efektivitas terapi *skin patch* bertanda radioisotop ^{32}P yang telah dilakukan?

Jawaban : Pengobatan keloid dengan *skin patch* bertanda radioisotop ^{32}P tidak memiliki efek samping karena penggunaannya hanya 2 hari. Prosedur terapi yang dilakukan adalah *skin patch* bertanda radioisotop ^{32}P ditempel di lokasi keloid selama 2 hari dan dilepaskan setelah 2 hari. Kemudian pemantauan dilakukan selama 1 bulan. Pada bulan ke-3 diulangi proses penempelan *skin patch* bertanda radioisotop ^{32}P dengan cara yang sama.

Waktu paruh radioisotop ^{32}P 14,3 hari tersebut aman untuk pengobatan.

Untuk mengetahui efektivitas dari proses terapi yaitu dilakukan dengan mengukur volume keloid sebelum dan sesudah terapi. Pengukuran tersebut dilakukan dengan mencetak bentuk keloid menggunakan silikon. Kemudian, air dimasukkan ke dalam cetakan silikon yang sudah berbentuk keloid tersebut. Volume keloid terukur adalah merupakan volume air yang tertampung dalam cetakan tersebut. Jika terjadi pengurangan volume air dan terlihat penyusutan dari keloid maka terapi yang dilakukan telah berhasil.
- Penanya** : Niniek Fajar Puspita (Institut Teknologi Sepuluh November)

Pertanyaan : Apakah pengobatan dengan *skin patch* bertanda radioisotop ^{32}P tersebut efektif untuk keloid yang sudah berumur puluhan tahun?

Jawaban : Jika keloid sudah berumur puluhan tahun tetap bisa diobati, karena keloid tersebut tetap terus tumbuh. Dengan *skin patch* bertanda radioisotop ^{32}P , proliferasi sel keloid dapat dihambat akibat terpapar oleh radiasi beta dari radioisotop ^{32}P