

**PENGARUH PEMBERIAN AMLODIPIN PADA POLA BIODISTRIBUSI ^{99m}Tc-MIBI
SEBAGAI SEDIAAN SIDIK PERFUSI JANTUNG
(UJI NON KLINIS PADA HEWAN PERCOBAAN)**

Arum Yunita Eswinawati*, Deby Tristiyanti*, A.Hanafiah.,Ws.**

*Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia, Bandung

**Badan Tenaga Nuklir Nasional - BATAN

Abstrak

Telah dilakukan kajian interaksi amlodipin dengan radiofarmaka *Teknesium-99m Methoxy Isobutyl Isonitrile* (^{99m}Tc-MIBI) sebagai sediaan sidik perfusi jantung. Percobaan dilakukan pada mencit putih yang mengonsumsi amlodipin 1 jam dan selama 1 minggu sebelum penyuntikan ^{99m}Tc-MIBI. Interaksi obat diamati melalui pola biodistribusi 15 menit dan 1 jam setelah penyuntikan ^{99m}Tc-MIBI, dan dibandingkan dengan hewan kontrol yang tidak mengonsumsi amlodipin. Hasil pengamatan dan pengolahan data ANAVA tidak menunjukkan adanya perbedaan signifikan pada pola biodistribusi antara hewan uji dan kontrol. Disimpulkan bahwa pemberian amlodipin tidak memberikan pengaruh yang berarti terhadap pencitraan sidik perfusi jantung yang menggunakan radiofarmaka ^{99m}Tc-MIBI.

Kata Kunci : Sidik Perfusi Jantung, Amlodipin, ^{99m}Tc-MIBI, Interaksi obat.

Abstract

Amlodipine interaction studies have been performed with the radiopharmaceutical technetium-99m methoxy isobutyl isonitrile (99mTc-MIBI) as cardiac perfusion agent. The experiments were performed on white mice that consumed amlodipine 1 hour and during 1 week before the injection of 99mTc-MIBI. Drug interactions were observed through a pattern of biodistribution 15 minutes and 1 hour after injection of 99mTc-MIBI, and compared with control animals that did not take amlodipine. Observations and ANAVA data processing showed no significant difference between the biodistribution pattern of test and control animals. It was concluded that administration of amlodipine did not provide a meaningful influence on the result of cardiac perfusion imaging using 99mTc-MIBI radiopharmaceutical.

Keywords: Cardiac Perfusion Imaging, Amlodipine, ^{99m}Tc-MIBI, Drug interaction.

PENDAHULUAN

Data dari RS Jantung Harapan Kita menggambarkan bahwa setiap harinya tidak kurang dari 500 pasien berobat jalan di rumah sakit tersebut, dan 65% diantaranya dikategorikan pasien gagal jantung. Tidak mengherankan apabila banyak orang memberikan perhatian khusus terhadap penyakit yang menempati urutan pertama penyebab kematian di Indonesia saat ini.

Penyakit jantung adalah penyakit yang mengganggu sistem pembuluh darah atau dikenal dengan sistem kardiovaskular. Jantung koroner, tekanan darah tinggi, angina, reumatik jantung, adalah contoh penyakit yang terkait dengan sistem tersebut. Penyakit jantung koroner paling banyak diderita dan sering menyebabkan

penyumbatan arteri, sehingga menghambat penyaluran oksigen dan nutrisi ke jantung.

Untuk mengevaluasi kelainan anatomis dan fungsi jantung tersebut, berbagai perangkat diagnosis dikembangkan, bahkan teknik nuklir dengan menggunakan sediaan radiofarmasi dapat dijadikan alat diagnosis pilihan. (Zolle, 2007).

Salah satu sediaan radiofarmasi yang banyak digunakan untuk diagnosis kelainan fungsi dan anatomis jantung di bidang kedokteran nuklir adalah *Technetium-99m Methoxy Isobutyl Isonitrile* (^{99m}Tc-MIBI) yang saat ini telah dapat dibuat di dalam negeri. Sediaan ini bersifat lipofilik (*monovalent cationic lipophilic*) yang apabila diberikan secara

intra-vena akan terdistribusi ke miokard melalui aliran darah (Hanafiah, 1997; Nurlaila, 2000 dan Kowalsky, 2004).

Sidik perfusi dengan sediaan ini dilakukan dalam dua tahap, dalam keadaan istirahat (*rest*) dan dalam keadaan beraktivitas (*stress*). Dari kedua tahapan ini, dapat diperoleh informasi keberadaan iskemia atau daerah infark miokardium, atau kelainan fungsi jantung lainnya, (Masjhur, 1999 dan Kowalsky, 2004).

Di sisi lain, banyak pasien sebelum melakukan sidik perfusi telah mengonsumsi berbagai obat terkait kelainan fungsi jantung ini. Salah satu yang sering digunakan adalah amlodipin, suatu antagonis kalsium (*calcium antagonist*, CA) dari kelas dihidropiridin dengan masa kerja panjang, sehingga dapat diberikan hanya sekali sehari untuk penanganan hipertensi dan angina pectoris. Sifat vaskuloselektif golongan dihidropiridin ini memiliki nilai lebih pada pengobatan hipertensi dan angina pectoris, karena dapat menurunkan tahanan tepi maupun serangan angina tanpa efek samping dan relatif aman dalam kombinasi dengan beta-bloker. Namun demikian, penggunaan kombinasi obat, baik sebelum, bersamaan ataupun sesudahnya, terkadang memberikan interaksi sesamanya, dan dapat menurunkan atau meningkatkan aktivitasnya, atau bahkan memberikan efek baru yang tidak dimiliki sebelumnya. Interaksi dapat saja akibat perubahan farmakokinetika dan atau farmakodinamika. Kebanyakan interaksi obat memiliki efek yang tidak dikehendaki, dan sering mempengaruhi prognosis, karena itu pemilihan penggunaan suatu obat perlu dipertimbangkan (Hodges, 1978).

Penggunaan amlodipin sering menjadi pilihan pada pengobatan hipertensi dan penyakit jantung, sedangkan di sisi lain, sidik perfusi jantung dengan ^{99m}Tc -MIBI sering dijadikan rujukan dalam penegakan diagnosis fungsi organ ini.

Penggunaan keduanya memungkinkan menimbulkan efek atau dampak farmakologis yang tidak diharapkan karena proses interaksi.

Amlodipin bekerja menghambat masuknya ion kalsium melalui kanal kalsium pada membran sel otot dan sel syaraf, sedangkan ^{99m}Tc -MIBI ditangkap oleh sitosol jantung dimana di dalamnya mengandung garam-garam kalsium.

Berdasarkan mekanisme tersebut, amlodipin dikhawatirkan dapat memberikan efek selama proses sidik perfusi jantung yang menggunakan ^{99m}Tc -MIBI. Karena itulah, dalam penelitian ini dilakukan pengamatan terhadap kemungkinan terjadinya perubahan pola biodistribusi yang signifikan pada mencit percobaan setelah mendapatkan perlakuan pemberian amlodipin 1 jam dan selama 1 minggu sebelum diinjeksi dengan ^{99m}Tc -MIBI secara intra-vena.

BAHAN DAN PERALATAN

Bahan yang digunakan adalah kit kering MIBI (Batan, Bandung), Teknesium-99m dari Generator ^{99m}Tc - ^{99}Mo (Batan Teknologi, Serpong), Amlodipin (generik Indo Farma), TLC-Alumina, kertas pH universal, NaOH, HCl semuanya buatan E.Merck, Aquabidest steril pro injeksi, dan NaCl fisiologis 0,9 % buatan IPHA, kertas saring ukuran 450 nm (Sartonet).

Hewan percobaan yang digunakan adalah mencit putih jenis Swiss Webster.

Peralatan yang digunakan terdiri dari vial, *vortex mixer*, jarum suntik *disposable* steril (Terumo) berbagai ukuran, kertas saring ukuran 0,45 μm (Sartonet), perangkat alat kromatografi kertas dan kromatografi lapis tipis, pencacah gamma saluran tunggal (Ortec), timbangan analitis (Metler Toledo), pipet mikro (Eppendorf),

Deluxe Isotope Calibrator dan alat gelas lainnya.

PROSEDUR DAN METODE PENELITIAN

Penyiapan radiofarmaka ^{99m}Tc-MIBI

Semua tahap pengerjaan dilakukan secara aseptis. Kit kering yang mengandung 0,5 mg tetrakis-2-metoksi isobutyl isonitril tembaga (I) BF₄, 1 mg L-sistein klorida, 2,6 mg natrium sitrat, 20 mg manitol, dan 0,06 mg timah(II)klorida diletakkan di dalam wadah container Pb yang sesuai. Ke dalamnya ditambahkan ±1 ml larutan Natrium-perteknetat, kemudian dikocok sambil dipanaskan pada suhu 100°C selama 10 menit.

Uji kemurnian radiokimia ^{99m}Tc-MIBI

Kemurnian radiofarmaka ^{99m}Tc-MIBI ditentukan dengan metode kromatografi menaik menggunakan fase diam TLC-alumina dengan larutan pengembang etanol absolut. Persentase kemurnian ditentukan atas dasar timbunan aktivitas pada daerah R_f ^{99m}Tc-MIBI, dan diukur dengan alat pencacah saluran tunggal.

Penyiapan hewan uji

Mencit yang digunakan untuk perlakuan biodistribusi, sebelumnya diberi tablet amlodipin secara oral dengan dosis yang disesuaikan dengan perhitungan bobot badan. Pemberian amlodipin dilakukan 1 jam dan selama 1 minggu terus menerus sebelum mencit disuntik dengan sediaan ^{99m}Tc-MIBI.

Biodistribusi ^{99m}Tc-MIBI pada mencit uji

Mencit yang telah diberi amlodipin dengan dosis 0,5 mg dengan variasi waktu 1jam dan 1 minggu sebelumnya, disuntik sediaan radiofarmasi ^{99m}Tc-MIBI secara

intra vena dengan dosis ±100 mCi/0,1 ml. Mencit kemudian dibedah pada interval waktu 15 menit dan 1 jam pasca penyuntikan, dan beberapa organ penting seperti darah, lambung, hati, ginjal, limpa, hati, paru-paru dan jantungnya diambil, dan kemudian aktivitasnya diukur dengan alat pencacah saluran tunggal. Timbunan aktivitas dihitung untuk melihat besaran distribusi sediaan pada masing-masing organ dengan cara sbb.:

$$\% \text{ Penimbunan} = \frac{\text{Cacahan per g organ}}{\text{Dosis yang diberikan}} \times 100\%$$

HASIL DAN PEMBAHASAN

Uji kemurnian radiokimia ^{99m}Tc-MIBI

Kemurnian radiokimia merupakan faktor yang sangat penting dalam keberhasilan uji klinis suatu radiofarmaka. Radiofarmaka dengan hasil uji klinis yang baik pada umumnya mempunyai tingkat kemurnian di atas 95%.

Hasil uji kemurnian radiokimia ^{99m}Tc-MIBI dengan menggunakan teknik kromatografi lapis tipis (TLC) dengan pengembang etanol absolut diterakan pada Tabel 1 berikut:

Tabel 1. Uji Kemurnian radiokimia ^{99m}Tc-MIBI

No.sediaan	Kemurnian radiokimia (%)		
	^{99m} TcO ₄	^{99m} TcO ₂	^{99m} Tc-MIBI
1	2,78	0,87	96,35±0,02
2	0,80	0,73	98,47±0,01
3	0,60	2,17	97,23±0,03
4	1,62	3,00	95,38±0,02

Uji Biodistribusi

Tabel 2. Profil biodistribusi 15 menit pasca penyuntikan $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ i.v.

Organ	Akumulasi $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ (%)		
	Tanpa perlakuan (kontrol tanpa pemberian amlodipin)	Pemberian amlodipin 1 jam sebelum disuntik $^{99m}\text{Tc-MIBI}$	Pemberian amlodipin selama 1 minggu sebelum disuntik $^{99m}\text{Tc-MIBI}$
Darah	0,52	0,29±0,01	0,54±0,04
Hati	9,08	9,91±0,19	12,19±0,15
Limpa	1,94	1,04±0,02	2,50±0,00
Ginjal	25,19	28,80±1,09	22,49±0,20
Jantung	10,55	10,23±1,21	9,51±2,47
Paru ²	1,56	1,83±0,13	1,47±0,07
Lambung	5,10	4,49±0,25	7,05±0,68

Tabel 3. Profil biodistribusi 1 jam pasca penyuntikan $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ i.v.

Organ	Akumulasi $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ (%)		
	Tanpa perlakuan (kontrol tanpa pemberian amlodipin)	Pemberian amlodipin 1 jam sebelum disuntik $^{99m}\text{Tc-MIBI}$	Pemberian amlodipin selama 1 minggu sebelum disuntik $^{99m}\text{Tc-MIBI}$
Darah	0,41	0,59±0,01	0,69±0,01
Hati	11,58	15,17±0,97	16,28±1,72
Limpa	1,00	1,27±0,11	0,94±0,14
Ginjal	29,68	39,23±0,19	37,22±0,53
Jantung	15,09	15,33±0,97	14,15±0,34
Paru ²	1,41	2,52±0,23	2,60±0,09
Lambung	5,13	8,29±0,14	5,76±0,21

Hasil uji biodistribusi $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ pada mencit percobaan menunjukkan

bahwa sediaan ini tidak hanya terakumulasi di organ jantung, namun juga terdistribusi di beberapa organ lainnya, seperti di hati, ginjal, paru, darah, lambung dan limpa. Namun demikian, walaupun letak jantung berdekatan dengan hati dan paru, seiring dengan waktu pencitraan, penimbunan radioaktivitas di kedua organ tersebut menurun dengan cepat dibandingkan dengan akumulasi di jantung; dengan demikian, pencitraan jantung dapat dilaksanakan tanpa terpengaruh paparan radiasi dari organ hati dan paru tersebut.

Pengamatan biodistribusi dilakukan setelah menyuntikkan $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ melalui vena pada beberapa ekor mencit yang telah mengonsumsi amlodipin 1 jam dan selama 1 minggu terus menerus sebelumnya. Setelah interval waktu 15 menit dan 1 jam, mencit tersebut kemudian dibunuh, dibedah, dan organ yang terpenting diambil, kemudian ditimbang, dan penimbunan aktivitasnya diukur dengan peralatan pencacah saluran tunggal (*Single Channel Analyzer*). Hasil uji biodistribusi diterakan pada Tabel 2 dan Tabel 3 di atas.

Analisis Data

Berdasarkan perhitungan data biodistribusi dengan Desain Acak Sempurna pada waktu pembedahan 15 menit pasca penyuntikan $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ terhadap hewan yang mengonsumsi amlodipin 1 jam sebelumnya, dibandingkan dengan hewan kontrol, diperoleh nilai F_{hitung} sebesar 0,2, sedangkan nilai F_{tabel} menunjukkan nilai 7,71 pada taraf signifikansi 5%. Karena nilai F_{hitung} jauh lebih kecil dari F_{tabel} , maka H_0 dapat diterima. Dengan demikian, disimpulkan bahwa pemberian amlodipin 1 jam sebelum penyuntikan $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ tidak memberikan perbedaan signifikan terhadap kontrol.

Begitu juga halnya pada perlakuan hewan uji yang mengonsumsi amlodipin selama 1 minggu sebelum dilakukan

penyuntikan ^{99m}Tc -MIBI. Nilai F_{hitung} diperoleh sebesar 0,005 sedangkan F_{tabel} sebesar 7,71 sehingga H_0 dapat diterima, dan pemberian amlodipin selama 1 minggu sebelum penyuntikan ^{99m}Tc -MIBI tidak memberikan perbedaan signifikan terhadap kontrol.

Hasil perhitungan yang sama ditunjukkan pada selang waktu pembedahan 1 jam pasca penyuntikan ^{99m}Tc -MIBI. Untuk hewan uji yang diberi amlodipin 1 jam dan selama 1 minggu sebelum penyuntikan ^{99m}Tc -MIBI, memberikan nilai F_{hitung} masing-masing sebesar 0,12 dan 11,73, dan nilai F_{tabel} sebesar 18,51. Dengan demikian nilai H_0 dapat diterima, sehingga dapat disimpulkan bahwa baik pada hewan yang diberi perlakuan pemberian amlodipin 1 jam atau selama 1 minggu sebelum penyuntikan ^{99m}Tc -MIBI, keduanya tidak memberikan perbedaan signifikan terhadap kontrol yang digunakan.

PEMBAHASAN DAN KESIMPULAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa penyiapan ^{99m}Tc -MIBI sebagai sediaan radiofarmasi untuk sidik perfusi miokard memberikan data yang cukup baik ditinjau dari aspek penandaan (*labeling*), kemurnian, maupun stabilitas sediaan. Begitu pula dengan data biodistribusi dimana akumulasi sediaan di organ jantung memungkinkan sediaan ini untuk dapat digunakan sebagai sediaan sidik perfusi.

Pemberian amlodipin yang biasa digunakan sebagai obat jantung dan antihipertensi yang bekerja menghambat masuknya ion kalsium pada membran sel otot dan sel syaraf, berdasarkan hasil penelitian pada hewan uji ternyata tidak berpengaruh atau menimbulkan dampak interaksi negatif terhadap pemberian ^{99m}Tc -MIBI. Hal ini terlihat dari pola biodistribusi, dimana data pada hewan kontrol dan hewan yang diberi perlakuan,

tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan.

Dari data biodistribusi, ternyata penimbunan aktivitas di jantung dengan waktu pembedahan 15 menit pasca injeksi ^{99m}Tc -MIBI, diperoleh hasil berturut-turut pada hewan kontrol 10,55%; perlakuan 1 jam sebelum injeksi 10,23%; dan perlakuan pemberian selama 1 minggu sebelum injeksi 9,51%. Begitu juga pada waktu pembedahan 1 jam pasca injeksi ^{99m}Tc -MIBI, pemberian amlodipin 1 jam dan selama seminggu sebelum injeksi ^{99m}Tc -MIBI memberikan hasil berturut-turut pada hewan control 15,09%; perlakuan 1 jam sebelum injeksi 15,33%; dan perlakuan pemberian selama 1 minggu sebelum injeksi 14,15%.

Berdasarkan hasil analisis variansi (ANOVA), data penimbunan aktivitas di jantung, baik untuk perlakuan pemberian amlodipin 1 jam dan selama 1 minggu sebelum penyuntikan ^{99m}Tc -MIBI, ternyata tidak menunjukkan perbedaan signifikan. Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa pemberian amlodipin tidak akan mempengaruhi uji perfusi miokard menggunakan sediaan radiofarmasi ^{99m}Tc -MIBI.

DAFTAR PUSTAKA

- Hanafiah A.Ws., Nanny Kartini, Nurlaila Z., 1997, Metode alternatif sintesis 2-metoksi isobutil isonitrit, *Prosiding Seminar Sains dan Teknologi Nuklir*, Bandung, 276-280.
- Hodges RL., 1978, Drug Interactions and Incompatibilities with Tc-99m Radiopharmaceuticals, *Journal Nuclear Medicine*, 10:743.
- Ilse Zolle., 2007, *Technetium-99m Pharmaceuticals*, Springer Berlin Heidelberg.

Kowalsky RJ, Falen SW., 2004, *Radiopharmaceuticals in Nuclear Pharmacy and Nuclear Medicine*, 2nd edition, APHA, Washington, DC.

Masjhur JS, Kartamihardja AHS., 1999, *Buku Pedoman Tata Laksana Diagnostik dan Terapi Kedokteran Nuklir*, RSUP dr. Hasan Sadikin.

Nurlaila Z., Nanny Kartini, A.Hanafiah Ws., Mimin R.S., 2000, Pengembangan formulasi dan aplikasi klinis ^{99m}Tc-metoksi isobutil isonitrit (^{99m}Tc-MIBI), *Prosiding Seminar Sains dan Teknologi Nuklir*, Bandung.