

# PERBANDINGAN PENYANGATAN SENYAWA PENGONTRAS NANO PARTIKEL EMAS *DENDRIMER POLY(AMIDOAMINE)* KONSENTRASI DAN *DELAY TIME* BERBEDA PADA HEPAR TIKUS DENGAN PEMERIKSAAN *COMPUTED TOMOGRAPHY*

Indrarini Listyowati<sup>1</sup>, Rista D. Soetikno<sup>2</sup>, Leni Santiana<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*Peserta Program Pendidikan Spesialis I (PPDS) Program Studi Radiologi, FK Unpad/RSUP dr. Hasan Sadikin Bandung*

<sup>2</sup>*Guru Besar Departemen/SMF Radiologi FK Unpad/RSUP dr. Hasan Sadikin Bandung*

<sup>3</sup>*Staf Pengajar Departemen/SMF Radiologi FK Unpad/RSUP dr. Hasan Sadikin Bandung*

## Enhancement Comparison of Dendrimer Poly (Amidoamin) Nano-Particle Contrast Agent with Different Concentration and Delay Time in the Rat Liver using Computed Tomography

### ABSTRACT

**Background:** Computed tomography (CT) is one of the diagnostic imaging tool that is most commonly available in hospitals today. But unlike Magnetic Resonance Imaging (MRI) and nuclear medicine imaging modalities, CT has not been considered as a molecular imaging modality because it does not have a specific-targeted contrast agents. Diagnostic quality of CT scans can be improved by using specific-targeted contrast agents. Gold nanoparticles (AuNPs) can be used as X-ray contrast agents that can overcome some of the limitations of the iodine-based contrast agents. Higher atomic numbers than iodine and its ability to be able to bind to the dendrimer support that AuNPs could be developed as a specific-targeted contrast agents.

**Objectives:** The purpose of this study was to determine the enhancement relationship of AuNPs-Poly(amido)amine in the rat liver with different concentration and delay time on CT scans.

**Materials and Methods:** This research is an experimental study with a statistical analysis to determine enhancement differences on rat liver given AuNPs-PAMAM with different concentration and delay time. The samples were divided into 4 groups, each consisting of 6 rats. The independent variables in this study were the delay time and the concentration of AuNPs-PAMAM, the dependent variables was the enhancement on rat liver.

**Results:** The results obtained showed that the average value enhancement of AuNPs-PAMAM is highest in 10 minutes delay time at a concentration of 1 mg/dL. Statistical analysis showed that there were significant differences between AuNPs-PAMAM contrast enhancement in the rat liver with different concentration and delay time on CT scan with p-value less than alpha ( $0.000 < 0.05$ ).

**Conclusions:** Concentration and delay time contribute to the average value enhancement of AuNPs-PAMAM contrast agent on CT scan. This new type of contrast agent can be further developed as a more specific-targeted contrast agent for CT scan examination.

**Keywords:** Gold Nano Particles, Pattern of Enhancement, CT scan

## ABSTRAK

**Latar Belakang:** *Computed tomography* (CT) adalah salah satu alat pencitraan diagnostik yang paling umum tersedia di rumah sakit saat ini. Namun berbeda dengan *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) dan modalitas pencitraan kedokteran nuklir, CT belum dianggap sebagai modalitas pencitraan molekuler karena tidak memiliki senyawa pengontras terarah spesifik (*specific targeted contrast agent*). Kualitas diagnosis CT scan dapat ditingkatkan dengan menggunakan senyawa pengontras terarah yang lebih spesifik. Nanopartikel emas (AuNPs) dapat digunakan sebagai senyawa pengontras X-ray yang bisa mengatasi beberapa keterbatasan yang dimiliki oleh senyawa pengontras berbasis iodium. Dengan nomor atom yang lebih tinggi daripada iodium serta kemampuannya untuk berikatan dengan dendrimer, maka AuNPs bisa dikembangkan sebagai senyawa pengontras terarah spesifik.

**Tujuan:** Tujuan penelitian ini adalah mengetahui hubungan penyangatan kontras AuNPs-Poly(amido)amine pada hepar tikus dengan konsentrasi dan *delay time* yang berbeda pada pemeriksaan CT scan.

**Bahan dan Cara:** Penelitian ini merupakan studi eksperimental, kemudian dilakukan analisis secara statistik untuk mengetahui perbedaan penyangatan hepar tikus yang diberikan kontras AuNPs-PAMAM dengan konsentrasi dan *delay time* yang berbeda. Sampel dibagi menjadi 4 kelompok, masing-masing terdiri dari 6 ekor tikus putih. Variabel bebas pada penelitian ini adalah konsentrasi dan *delay time* kontras AuNPs-PAMAM sedangkan variabel tergantung adalah penyangatan pada hepar tikus yang dinilai pada CT scan.

**Hasil:** Hasil yang didapatkan menunjukkan bahwa nilai penyangatan rata-rata AuNPs-PAMAM tertinggi terdapat pada *delay time* 10 menit pada konsentrasi 1 mg/dL. Hasil analisis statistik menunjukkan terdapat perbedaan bermakna antara penyangatan kontras AuNPs-PAMAM pada hepar tikus dengan konsentrasi dan *delay time* yang berbeda pada pemeriksaan CT Scan dengan *p-value* yang lebih kecil dari alpha ( $0,000 < 0,05$ ).

**Kesimpulan:** Konsentrasi dan *delay time* berperan pada nilai penyangatan rata-rata dari agen kontras AuNPs-PAMAM pada pemeriksaan CT scan. Tipe agen kontras baru ini dapat dikembangkan lebih lanjut sebagai suatu agen pengontras terarah spesifik baru pada pemeriksaan CT scan.

**Kata kunci:** Nano Partikel Emas (AuNPs), Penyngatan, CT scan

## PENDAHULUAN

*Computed Tomography* (CT) adalah salah satu alat pencitraan diagnostik yang paling umum tersedia di rumah sakit pada saat ini. CT mempunyai keunggulan dalam hal efisiensi pencitraan dan biaya. Namun, berbeda dengan *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) dan berbagai modalitas pencitraan kedokteran nuklir, CT belum dianggap sebagai modalitas pencitraan molekuler karena tidak memiliki senyawa pengontras terarah spesifik (*specific targeted contrast agent*). Padahal CT sangat berpotensi untuk dikembangkan menjadi modalitas pencitraan yang berbasis molekuler sehingga di masa depan akan sangat dimungkinkan untuk mendeteksi kanker pada tingkat molekuler.<sup>1,2</sup>

Kualitas diagnosis CT scan dapat ditingkatkan dengan menggunakan senyawa pengontras terarah yang lebih spesifik. Dibandingkan dengan radiografi konvensional, CT dapat lebih baik menentukan atenuasi yang dihasilkan oleh suatu struktur yang diperiksa. Hasil pengukuran dari atenuasi tersebut digambarkan dalam *Hounsfield Unit* (HU). *Hounsfield Unit* tersebut juga mengarah kepada *CT numbers* atau densitas.<sup>3</sup>

Untuk dapat membedakan suatu objek pada gambaran CT dengan struktur lainnya yang bersebelahan harus terdapat perbedaan densitas antara dua objek tersebut. Pemberian senyawa pengontras secara intravena sering digunakan untuk mendapatkan perbedaan kontras antara dua objek yang bersifat tidak permanen. Senyawa pengontras yang diberikan akan mengisi struktur yang diperiksa dan harus memiliki densitas yang lebih tinggi daripada struktur tersebut.<sup>1,3</sup>

Shilo *et al.* (2012) menyatakan bahwa faktor kunci yang menyebabkan suatu zat bisa memberikan perbedaan kontras yang baik pada suatu jaringan adalah nomor atom.<sup>4</sup> Jumlah foton yang berinteraksi dengan suatu struktur tergantung pada ketebalan, densitas, dan nomor atomnya.<sup>1,4</sup> Hal ini bisa dijelaskan karena jumlah foton sinar-X yang melewati jaringan akan menentukan variasi daerah hitam dan putih pada gambar CT. Sudah merupakan suatu kesepakatan bahwa foton sinar-X yang menembus suatu objek akan memberikan gambaran hitam pada CT. Area berwarna hitam tersebut disebut dengan daerah beratenuasi rendah. Sedangkan objek yang banyak menyerap berkas sinar-X akan memberikan gambaran berwarna putih. Area berwarna putih tersebut disebut sebagai daerah beratenuasi tinggi. Koefisien atenuasi akan akan meningkat jika nomor atom dan densitas ditingkatkan.<sup>2,3,4</sup>

Nanopartikel emas (AuNPs) dapat digunakan sebagai senyawa pengontras sinar-X yang bisa mengatasi beberapa keterbatasan yang dimiliki oleh senyawa pengontras berbasis iodium. AuNPs memiliki nomor atom 97 sementara iodium dengan nomor atom 53 sehingga secara empiris senyawa pengontras berbasis AuNPs akan memberikan penyangatan yang lebih baik daripada iodium karena dengan nomor atom yang lebih tinggi AuNPs akan menyerap foton dari sinar-X lebih banyak daripada iodium.<sup>1,2</sup>

Studi yang dilakukan oleh Jackson PA *et al.* (2010) terhadap *phantom* yang diberikan kontras AuNPs dan iodium menunjukkan bahwa AuNPs mempunyai rasio *signal-to-noise* yang tinggi yang artinya zat ini akan memberikan kualitas citra yang lebih baik oleh karena resolusi kontras yang baik. Jackson PA juga melaporkan bahwa nilai penyangatan berdasarkan rasio *signal-to-noise* AuNPs 88% lebih tinggi dari iodine pada CT dengan energi rendah dan 115% lebih tinggi pada CT dengan energi tinggi.<sup>2</sup>

AuNPs memiliki koefisien atenuasi yang lebih tinggi dari iodium. Pada energi 100 KeV, koefisien atenuasi Au adalah 5,16 cm<sup>2</sup>/g dan iodium 1,94 cm<sup>2</sup>/g. Dengan koefisien 2,5 kali lebih besar daripada iodium maka Au akan mengalami hambatan yang lebih rendah ke jaringan dan tulang sehingga akan meningkatkan perbedaan kontras di jaringan pada pemberian dosis radiasi yang lebih rendah daripada iodium. AuNPs sebagai senyawa pengontras pada CT juga memiliki biokompatibilitas yang baik oleh karena proses biofungsionalisasi pada permukaan yang cukup mudah.<sup>1,2,4</sup>

Senyawa pengontras yang diinjeksikan secara intravena haruslah memenuhi persyaratan yaitu mempunyai osmolalitas, viskositas dan toksisitas yang rendah.<sup>15,16</sup> Heinfield *et al.* (2006) menyatakan bahwa tidak ditemukan adanya toksisitas pada tikus yang diberikan AuNPs. Dalam studi tersebut juga dinyatakan bahwa nanopartikel emas dikeluarkan dari pembuluh darah lebih lambat dari senyawa pengontras iodium, sehingga memungkinkan pencitraan terjadi dalam waktu yang lebih lama. AuNPs memiliki osmolalitas yang dapat diabaikan yaitu sekitar 7,2 mM, dimana larutan salin dapat ditambahkan lebih banyak untuk mencapai kondisi isoosmolalitas. Viskositas yang rendah dari larutan AuNPs juga merupakan kelebihan lain yang menguntungkan saat penyuntikan secara intravena.<sup>1-3</sup>

Pada studi yang dilakukan oleh Li K *et al.* (2013) terhadap tikus yang diberikan Gd-Au-DENPs dan kemudian dilakukan CT dan MRI (*dual modality imaging*)

menunjukkan bahwa nilai penyangatan meningkat secara linier pada pemberian konsentrasi kontras yang semakin naik.<sup>11</sup> Hal ini sejalan dengan pernyataan Shilo, *et al.* (2012) bahwa untuk zat kontras berbasis AuNPs akan sensitif terhadap peningkatan konsentrasi bila digunakan untuk modalitas CT.<sup>5</sup> Boote E *et al.* (2010) ternyata juga mendapatkan hasil bahwa peningkatan konsentrasi AuNPs pada jaringan hepar akan meningkatkan juga nilai HU pada daerah tersebut.<sup>7</sup>

Bae KT (2010) menyatakan bahwa faktor yang mempengaruhi nilai penyangatan adalah faktor pasien, faktor CT *scan* dan faktor senyawa pengontras. Faktor senyawa pengontras dipengaruhi oleh konsentrasi, *delay time* dan pola injeksi. Dalam studi ini didapatkan hasil bahwa nilai puncak penyangatan pada aorta adalah pada detik ke-30 dan hepar pada detik ke-50 setelah penyuntikan kontras.<sup>8</sup>

Senyawa pengontras berbasis nanopartikel diharapkan dapat memainkan peran penting dalam pencitraan molekuler masa depan karena banyak memiliki kelebihan-kelebihan dibandingkan senyawa pengontras konvensional.<sup>17</sup> Keuntungan ini termasuk waktu yang lama dalam sirkulasi darah, pengeluaran secara biologis yang lebih terkontrol, dan kemampuan penargetan pada molekul tertentu. Ketika partikel emas ditandai dengan ligan target yang spesifik, seperti antibodi monoklonal atau peptida, nanopartikel ini secara selektif dapat menandai berbagai target yang penting secara medis, misalnya sel-sel kanker, dengan afinitas dan spesifisitas yang tinggi.<sup>6,9-13</sup>

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui perbandingan penyangatan senyawa pengontras AuNPs-PAMAM dengan konsentrasi dan *delay time* yang berbeda pada hepar tikus dengan pemeriksaan CT *Scan*.

## BAHAN DAN CARA

Objek penelitian adalah tikus putih galur Wistar (spesies *Rattus Novergicus*), jenis kelamin jantan, umur rata-rata 8-12 minggu, berat badan 250-300 gram yang diperoleh dari Laboratorium Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran.

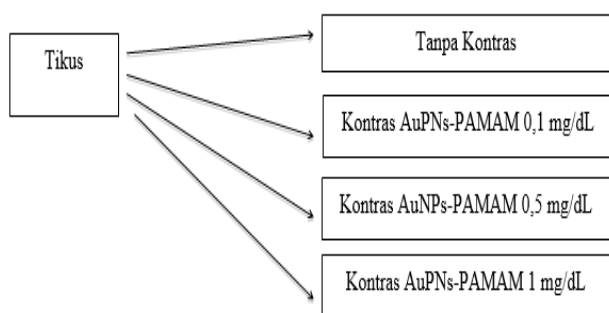
Pengambilan sampel dengan teknik *Purposive Random Sampling*. Sampel dibagi menjadi 4 kelompok, masing-masing kelompok terdiri dari 6 ekor tikus putih.

Penelitian ini merupakan studi eksperimental,

kemudian dilakukan analisis secara statistik dengan menggunakan uji *two-way anova* untuk mengetahui perbedaan penyangatan hepar tikus yang diberikan kontras AuNPs-PAMAM dengan konsentrasi berbeda dan *delay time* yang berbeda pada pemeriksaan CT Scan.

Variabel yang digunakan pada penelitian ini ada dua, yaitu variabel bebas dan variabel terikat. Variabel bebas pada penelitian ini adalah konsentrasi dan *delay time* kontras AuNPs-PAMAM. Variabel terikat adalah penyangatan (HU) pada hepar tikus yang dilakukan CT scan.

Rancangan penelitian adalah sebagai berikut:



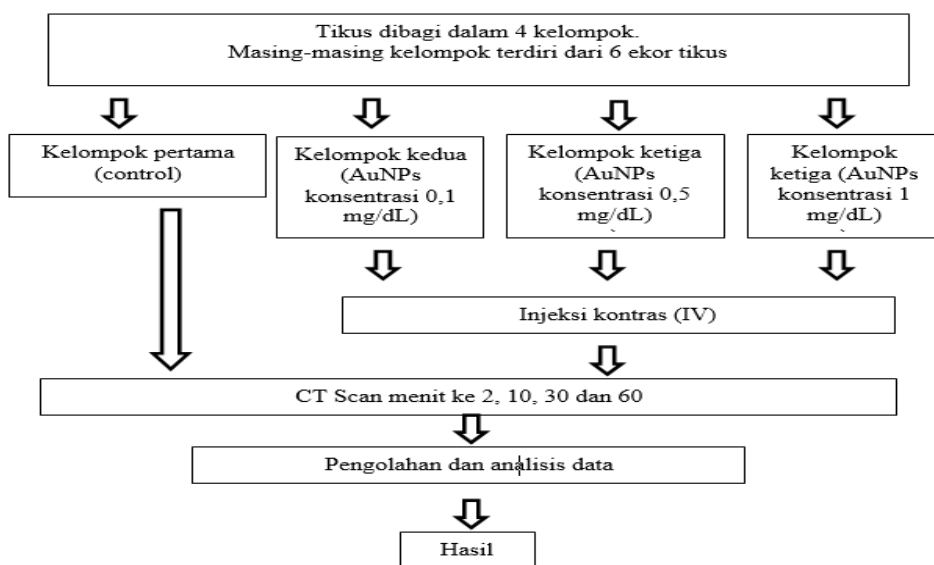
**Gambar 1.** Rancangan penelitian

Alur penelitian yang dilakukan terlihat pada Gambar 2.

Definisi operasional dalam penelitian ini ditetapkan sebagai berikut: Penyangatan adalah peningkatan densitas jaringan hepar tikus yang diperiksa dengan CT scan sebelum dan sesudah pemberian zat kontras AuNPs-PAMAM dengan perbedaan nilai sebanyak 10 Hounsfield Unit (HU) atau lebih. Senyawa pengontras AuNPs-PAMAM adalah bahan dalam bentuk cairan berisi nano partikel emas yang sudah terikat dengan dendrimer PAMAM yang dimasukkan ke dalam tubuh manusia atau hewan yang dapat meningkatkan densitas jaringan. Pada penelitian ini akan digunakan kontras AuNPs-PAMAM dengan konsentrasi 0,1 mg/dL; 0,5 mg/dL dan 1 g/dL. Nano partikel emas dendrimer PAMAM yang digunakan adalah AuNPs generasi 4 yang didapatkan dari Pusat Teknologi Radioisotop dan Radiofarmaka Badan Tenaga Nuklir Nasional (PTRR-BATAN). *Delay time* adalah jeda waktu yang diperlukan setelah penyuntikan kontras sampai saat dilakukan *scanning*. Pada penelitian ini akan digunakan jeda waktu 2 menit, 10 menit, 30 menit dan 60 menit.

Implikasi etik pada hewan, pengelolaan binatang coba pada penelitian ini mengikuti *animal welfare*. Hal-hal yang perlu dilaksanakan sesuai dengan etik antara lain perawatan dalam kandang, pemberian makan dan minum (*ad libitum*), aliran udara dalam kandang, perlakuan saat penelitian, menghilangkan rasa sakit, pengambilan unit analisis penelitian dan pembuangan.<sup>20-22</sup>

Penelitian dan pengumpulan data akan



**Gambar 2.** Alur penelitian

dilaksanakan pada bulan Agustus 2014, analisis data dan pembuatan laporan dilaksanakan pada bulan September 2014. Penelitian dilaksanakan di Bagian Radiologi Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung.

**HASIL**

Hasil deskriptif data penelitian ditampilkan pada Tabel 1.

Berdasarkan tabel tersebut, diketahui bahwa rata-rata dan standar deviasi AuNPs-PAMAM pada *delay time* 2 menit sebesar  $71,67 \pm 3,48$  di mana paling tinggi terdapat pada konsentrasi 1 mg/dL yaitu sebesar  $74,67 \pm 2,66$ ; rata-rata dan standar deviasi AuNPs-PAMAM pada *delay time* 10 menit sebesar  $76,33 \pm 2,61$  di mana paling tinggi terdapat pada konsentrasi 1 mg/dL yaitu sebesar  $78,83 \pm 0,75$ ; rata-rata dan standar deviasi AuNPs-PAMAM pada *delay time* 30 menit sebesar  $72,06 \pm 3,37$  di mana paling tinggi terdapat pada konsentrasi 1 mg/dL yaitu sebesar  $74,83 \pm 3,76$  dan rata-rata serta standar deviasi AuNPs-PAMAM pada *delay time* 60 menit sebesar  $68,11 \pm 2,42$  di mana paling tinggi terdapat pada konsentrasi 1 mg/dL yaitu sebesar  $70,67 \pm 0,82$ .

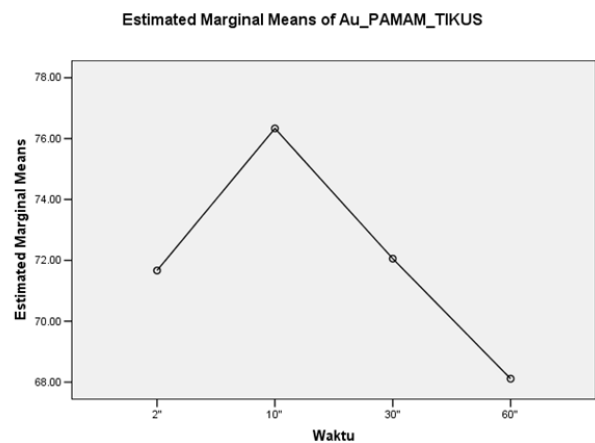
Nilai rata-rata AuNPs-PAMAM pada masing-masing *delay time* dan konsentrasi ditunjukkan pada Gambar 3 dan Gambar 4.

**Tabel 1.** Rata-rata dan standar deviasi AuNPs-PAMAM antar kelompok perlakuan berdasarkan *delay time* dan konsentrasi.

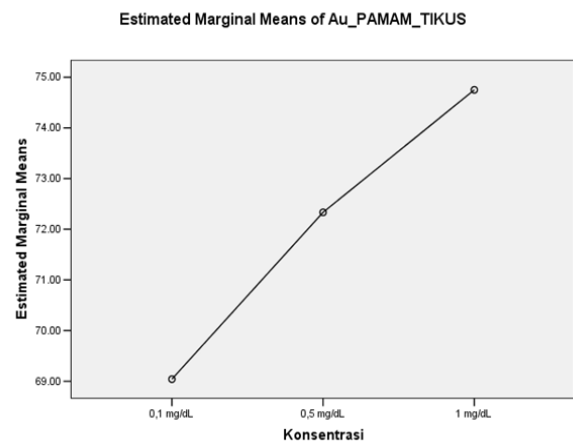
Delay time	Konsentrasi	Rata-rata ± standar deviasi
2 menit	0,1 mg/dL	68.00 ± 0.89
	0,5 mg/dL	72.33 ± 2.42
	1 mg/dL	74.67 ± 2.66
Total		71.67 ± 3.48
10 menit	0,1 mg/dL	73.33 ± 1.75
	0,5 mg/dL	76.83 ± 0.98
	1 mg/dL	78.83 ± 0.75
Total		76.33 ± 2.61
30 menit	0,1 mg/dL	69.33 ± 1.37
	0,5 mg/dL	72.00 ± 2.10
	1 mg/dL	74.83 ± 3.76
Total		72.06 ± 3.37
60 menit	0,1 mg/dL	65.50 ± 1.52
	0,5 mg/dL	68.17 ± 0.98
	1 mg/dL	70.67 ± 0.82
Total		68.11 ± 2.42

Dari Gambar 3 dan Gambar 4, dapat diketahui bahwa nilai rata-rata AuNPs-PAMAM paling tinggi terdapat pada *delay time* 10 menit dan pada konsentrasi 1 mg/dL.

Untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan penyngatan AuNPs-PAMAM yang signifikan atau tidak antar kelompok perlakuan berdasarkan *delay time* dan konsentrasi, berikutnya dilakukan uji perbandingan dengan menggunakan metode *two-way anova*.



**Gambar 3.** Diagram yang menunjukkan nilai rata-rata AuNPs-PAMAM pada masing-masing kelompok berdasarkan *delay time*



**Gambar 4.** Diagram yang menunjukkan nilai rata-rata AuNPs-PAMAM pada masing-masing kelompok berdasarkan konsentrasi

Seperti yang tersaji pada Tabel 2 di bawah, faktor *delay time* diketahui memiliki nilai F sebesar 36,887 dengan *p-value* yang lebih kecil dari *alpha* ( $0,000 < 0,05$ ). Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa *delay time*

memiliki dampak yang signifikan terhadap peningkatan penyangatan AuNPs-PAMAM pada hepar tikus. Faktor konsentrasi diketahui memiliki nilai F sebesar 36,118 dengan *p-value* yang lebih kecil dari *alpha* ( $0,000 < 0,05$ ). Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa faktor konsentrasi memiliki dampak yang signifikan terhadap perbedaan penyangatan AuNPs-PAMAM pada hepar tikus setelah perlakuan.

**Tabel 2.** Hasil Uji Perbandingan AuNPs-PAMAM Tikus Antar Kelompok Perlakuan Berdasarkan *Delay time* Dan Konsentrasi Dengan Metode Two-Way Anova.

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	1021.611 <sup>a</sup>	11	92.874	16.768	.000
Intercept	13176.056	1	13176.056	2478.826	.000
Waktu	612.944	2	204.315	36.887	.000
Konsentrasi	400.111	2	200.056	36.118	.000
Waktu*Konsentrasi	8.556	6	1.426	.257	.954
Error	332.333	60	5.539		
Total	14530.000	72			
Corrected Total	1353.944	71			

<sup>a</sup> R Squared = .755 (Adjusted R Squared = .710)

## PEMBAHASAN

Kemampuan CT scan untuk membedakan densitas suatu jaringan tergantung dari intensitas sinar-X, koefisien attenuasi dan ketebalan medium yang dilewati. Koefisien attenuasi akan meningkat dengan semakin tinggi nomor atom suatu senyawa pengontras.

Dalam penelitian ini digunakan zat pengontras nano partikel emas dendrimer PAMAM untuk menilai penyangatan pada hepar tikus.<sup>14</sup> Dari penelitian yang dilakukan terhadap 4 kelompok tikus dengan masing-masing kelompok terdiri dari 6 ekor tikus dengan konsentrasi yang berbeda dan *delay time* yang berbeda didapatkan hasil bahwa penyangatan AuNPs-PAMAM meningkat secara linier dengan penyangatan tertinggi terdapat pada kelompok tikus yang diberikan AuNPs-PAMAM konsentrasi 1 mg/dL dengan nilai HU sebesar 75 HU. Puncak penyangatan terjadi pada *delay time* 10 menit dengan nilai HU sebesar 76 HU.

Hasil ini sesuai dengan studi yang dilakukan oleh Boote *et al.* yang melakukan penelitian secara *in vitro* dan *in vivo* terhadap *juvenile swine* yang diberikan AuNP

dendrimer Gum Arabic (GA-AuNP) konsentrasi yang berbeda. Boote *et al.* mendapatkan peningkatan nilai penyangatan AuNPs-PAMAM yang meningkat secara linier pada konsentrasi yang semakin meningkat.<sup>6</sup>

Boote *et al.* selain melakukan studi secara *in vitro* dan *in vivo* juga melakukan penelitian tersebut dengan energi sinar-X yang berbeda yaitu 80 kV dan 140 kV. Pada kedua perbedaan energi sinar-X tersebut ternyata juga didapatkan hasil penyangatan yang meningkat secara linier dengan pemberian konsentrasi yang meningkat.

Hasil pada penelitian ini juga sesuai dengan studi yang dilakukan oleh Li *et al.* secara *in vivo* dengan MRI dan CT dengan menggunakan Gd-Au-DENPs (*Gadolinium-Aurum-Dendrimer-Entrapped Nano Particles*). Pada penelitian ini Li *et al.* mendapatkan hasil peningkatan penyangatan secara linier pada kultur sel yang diberikan Gd-Au-DENPs dengan konsentrasi yang semakin meningkat.<sup>18</sup>

Hal ini bisa dijelaskan karena dengan bertambah konsentrasi maka semakin bertambah pula jumlah atom dalam suatu senyawa pengontras. Bertambahnya jumlah atom dalam suatu senyawa akan semakin meningkatkan jumlah foton yang diserap oleh suatu jaringan. Sehingga akan semakin tinggi penyangatan suatu jaringan.

Nilai penyangatan AuNPs-PAMAM mencapai puncak pada *delay time* 10 menit. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Hainfeld *et al.* bahwa senyawa pengontras nano partikel emas akan bertahan lebih lama di dalam peredaran darah sehingga memungkinkan waktu pencitraan yang lebih lama. Hal ini akan bermanfaat pada saat senyawa pengontras ini digunakan untuk kepentingan angiografi. Studi *in vivo* yang dilakukan oleh Kim *et al.* terhadap tikus juga mendapatkan kesimpulan yang sama yaitu senyawa pengontras nano partikel emas bertahan dalam sirkulasi lebih lama (> 4 jam) dibandingkan dengan iodium (< 10 menit).<sup>19</sup>

Uji statistik yang didapatkan dari penelitian ini menunjukkan bahwa *delay time* memiliki dampak yang signifikan terhadap peningkatan penyangatan AuNPs-PAMAM pada hepar tikus dengan *p-value* yang lebih kecil dari *alpha* ( $0,000 < 0,05$ ). Faktor konsentrasi AuNPs-PAMAM ternyata juga memiliki dampak yang signifikan terhadap perbedaan penyangatan pada hepar tikus dengan *p-value* yang lebih kecil dari *alpha* ( $0,000 < 0,05$ ). Sementara pada perbedaan konsentrasi terlihat bahwa rata-rata penyangatan AuNPs-PAMAM pada konsentrasi 0,1 mg/dL berbeda signifikan dengan penyangatan AuNPs-PAMAM pada konsentrasi 0,5 mg/dL dan AuNPs-PAMAM pada konsentrasi 1 mg/dL

## KESIMPULAN

Nilai rata-rata penyangatan AuNPs-PAMAM paling tinggi terdapat pada *delay time* 10 menit dan pada konsentrasi 1 mg/dL. Nilai rata-rata penyangatan AuNPs-PAMAM meningkat secara linier dengan semakin meningkatnya konsentrasi senyawa pengontras. Konsentrasi dan *delay time* memiliki dampak yang signifikan terhadap perbedaan penyangatan AuNPs-PAMAM pada hepar tikus setelah perlakuan.

Hasil uji statistik dengan menggunakan uji *two-way anova* pada derajat kepercayaan 95% menunjukkan secara statistik terdapat perbedaan bermakna antara pola penyangatan kontras AuNPs-PAMAM pada hepar tikus dengan konsentrasi dan *delay time* yang berbeda pada pemeriksaan CT Scan dengan nilai  $p=0,00$  ( $p \leq 0,05$ ).

## DAFTAR PUSTAKA

- Hainfield JF, Gold Nano Particles : A New X-ray Contrast Agent, The British Journal of Radiology, 2006 ; 2006 (6) : 248-53
- Jackson PA, Rahman WN, Wong CJ, Ackerly T, Geso M, Potential Dependent Superiority of Gold Nanoparticles in Comparison to Iodinated Contrast Agents, European Journal of Radiology, 2010 ; 75 : 104-9
- Jain S, Hirst DG, O'Sullivan JM, Gold Nano Particles as Novel Agents for Cancer Therapy, The British Journal of Radiology, 2012 ; 85 : 101-13
- Shilo M, Reuveni, Motiei M, Popovtzer R, Nano Particles as Computed Tomography Contrast Agents : Current Status and Future Perspectives, Nanomedicine, 2012 ; 7 (2) : 257-69
- Popovtzer R, Agrawat A, Kotov NA, Popovtzer A, Thomas B, et al. Targeted Gold Nano Particles enables Molecular CT Imaging of Cancer, Nano Lett, 2008 ; 8 (12) : 4593-6
- Boote E, Fent G, Kattumuri V, Castel S, Katty K, et al. Gold Nano Particles Contrast in a Phantom and Juvenile Swine : Models for Molecular Imaging of Human Organ using X-ray Computed Tomography, Acad Radiol, 2010 ; 17(4) : 410-17
- Ahn S, Jung SY, Lee SJ. Gold Nano Particles Contrast Agent in Advanced X-ray Imaging Technologies, Molecules, 2013 ; 18 : 5858-90
- Bae KT, Intravenous Contrast Medium Administration and Scan Timing at CT: Considerations and Approaches, Radiology, 2010 ; 256 (7):32-61
- Sardar R, Funston AM, Mulvaney P, Murray RW, Gold Nano Particles : Past, Present and Future, Langmuir, 2009 ; 25 (24) : 13840-51
- Li K, Wen S, Larson AC, Shen M, Zhang Z, et al. Multifunctional dendrimer-based Nanoparticles for in Vivo MR/CT Dual-Modal Molecular Imaging of The Breast, International Journal of Nanomedicine. 2013 ; 8 : 2589-600
- Pan B, Gao F, Ao, L, Tuan H, He R, Cui D. Controlled Self Assembly of Thiol-Terminated Poly(Amidomine) Dendrimer and Gold Nanoparticles. Elsevier, Colloids and Surfaces A : Physicochem. Eng Aspect, 2005 ; 259 : 89-94
- Shi X, Wang S, Meshinchi S, Antwerp ME, Bi X, et al. Dendrimer Entrapped Gold Nanoparticles as a Platform for Cancer-Cell Targeting and Imaging. Journal of Cellular Imaging. 2007 ; 7 : 1245-52
- McClennan BL. Ionic and Nonionic Iodinated Contrast Media : Evolution and Strategies for Use. American Journal of Roentgenology. 1990 ; 8 (155) : 225-33
- Klajnert B, Bryszewska M. Dendrimer : Properties and Application. Journal of Acta Biochimica Polonica. 2001 ; 48 : 199-208
- Wang H, Zheng L, Peng C, Shen M, Shi X, et al. Dendrimer-Entrapped Gold Nanoparticles as Potential CT contrast agent for Blood Pool Imaging. Nanoscale Research Letters dalam A Springer Open Journal. 2012 ; 7 : 190-7
- Chien CC, Chen HH, Lai FS, Wu KC, Cai X, Hwu Y, et al. Gold Nanoparticles as High Resolution X-Ray Imaging Contrast Agent for The Analysis of Tumor Related Microvasculature. Journal of Nano Biotechnology 2012 ; 10 : 10-12
- Jiao PF, Zhou HY, Chen LX, Yan B. Cancer Targeting Multifunctionized Gold Nanoparticles in Imaging and Therapy. Current Medicinal Chemistry. 2011 ; 18 : 2086-102
- Chai W, Gao T, Hong H, Sun J. Application of Gold Nanoparticles in Cancer Nano Technology. Nanotechnology, Science and Application. 2008 ; 1 : 17-32
- Barnes JE, Characteristics and Control of Contrast in CT. Radiographic. 1992 ; 2 : 825-37
- Sastroasmoro S, Ismael S. Pemilihan Uji Hipotesis, dalam Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis, Sagung Seto, Edisi-4, 2011 : 324-47
- Robinson PH, Wiseman J, Uden P, Mateos G. Some Experimental Design and Statistical Criteria for Analysis of Studies in Manuscripts Submitted for Consideration for Publication, Animal Feed Science and Technology, 2006 ; 129 : 1-11
- Dell RB, Holleran Steve, Ramakrishnan. Sample Size Determination, ILAR Journal, 2002 ; 43(4): 207-13