

Peningkatan Skala Sintesis Nanopartikel Gadolinium dengan Metode Hidrotermal sebagai Senyawa Pengontras MRI

Scaled-up Synthesis of Gadolinium Nanoparticles by Hydrothermal Method as MRI Contrast Agent

Azmi Aulia Rahmani, Retna Putri Fauzia, Husein Hernadi Bahti, Santhy Wyantuti*

Program Studi Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Padjadjaran,
Kabupaten Sumedang, Indonesia, 45363

*Email Korespondensi: santhy.wyantuti@unpad.ac.id

Abstrak

Magnetic Resonance Imaging (MRI) menjadi salah satu pencitraan medis yang paling unggul dalam diagnosis dini penyakit guna menekan tingginya mortalitas akibat kanker. Senyawa pengontras diperlukan untuk meningkatkan kontras antara jaringan lesi dan jaringan sehat. Nanopartikel gadolinium telah menjadi strategi pengembangan senyawa pengontras MRI berbasis gadolinium kelat. Nanopartikel menawarkan beberapa keuntungan berupa toksisitas yang lebih rendah dan stabilitas yang tinggi, serta memungkinkan kontrol yang lebih baik terhadap sifat permukaan dan pengurangan dosis untuk meningkatkan kontras pada gambar MRI. Penelitian ini berfokus kepada peningkatan skala sintesis nanopartikel gadolinium dengan metode hidrotermal berdasarkan hasil optimal sebelumnya. Nanopartikel gadolinium dilapisi polimer PEG untuk keperluan stabilitas koloid dan biokompatibilitas yang baik. Nanopartikel gadolinium hasil sintesis berbentuk bulat dengan rata-rata diameter sebesar 11.4 nm. Karakterisasi komprehensif dilakukan untuk mengevaluasi dan memastikan nanopartikel gadolinium dapat digunakan sebagai kandidat senyawa pengontras MRI.

Kata Kunci: Senyawa Pengontras, Nanopartikel Gadolinium, PEG, dan Peningkatan Skala

Abstract

Magnetic resonance imaging (MRI) has become one of the most powerful medical imaging techniques in the early diagnosis of diseases to reduce the high mortality of cancer. A contrast agent is required to enhance the contrast between the lesion tissue and healthy tissue. Gadolinium nanoparticles have been a development strategy for gadolinium chelate-based MRI contrast compounds. Nanoparticles offer several advantages such as lower toxicity and high stability, as well as allowing better control of surface properties and dose reduction to enhance contrast in MRI images. This study focuses on the scale-up of gadolinium nanoparticle synthesis by hydrothermal method based on previous optimised results.

The gadolinium nanoparticles were coated with PEG polymer for the purpose of colloidal stability and good biocompatibility. The gadolinium nanoparticles shows a spherical with an average hydrodynamic diameter of 11.4 nm. Comprehensive characterisation was conducted to evaluate and confirm gadolinium nanoparticles can be used as candidate MRI contrast agents.

Keywords: Contrast Agent, Gadolinium Nanoparticle, PEG, and Scale-up

Diterima: 26 Januari 2024

Disetujui: 31 Oktober 2024

DOI: <https://doi.org/10.25026/jsk.v6i5.2297>



Copyright (c) 2024, Jurnal Sains dan Kesehatan (J. Sains Kes.).
Published by Faculty of Pharmacy, University of Mulawarman, Samarinda, Indonesia.
This is an Open Access article under the CC-BY-NC License.

Cara Sitasi:

Rahmani, A. A., Fauzia, R. P., Bahti, H. H., Wyantuti, S., 2024. Peningkatan Skala Sintesis Nanopartikel Gadolinium dengan Metode Hidrotermal sebagai Senyawa Pengontras MRI. *J. Sains Kes.*, 6(5). 773-782.
DOI: <https://doi.org/10.25026/jsk.v6i5.2297>

1 Pendahuluan

Kanker merupakan salah satu masalah kesehatan yang ada di berbagai negara di dunia dan merupakan penyebab kematian kedua di dunia (WHO, 2020). Pencitraan medis berperan penting dalam deteksi dini, diagnosis, pengobatan, dan pemantauan penyakit yang dapat menekan tingginya mortalitas akibat kanker [1], [2], [3]. Salah satu teknik pencitraan medis yang banyak digunakan adalah MRI (*magnetic resonance imaging*). Dalam diagnosis klinis saat ini, MRI dinilai sebagai modalitas pencitraan yang unggul karena sifatnya yang non-invasif, dapat mencapai pencitraan jaringan lunak beresolusi tinggi [4]. Selain itu, berbeda dengan teknik pencitraan CT, X-ray, dan PET, MRI tidak menggunakan radiasi pengion, sehingga menjadikan MRI pilihan yang lebih aman dan efektif dalam pencitraan medis [5]. MRI diharapkan dapat digunakan sebagai modalitas pencitraan molekuler yang penting untuk diagnosis awal kanker.

Namun, MRI memiliki sensitivitas yang relatif rendah untuk membedakan antara lesi dan jaringan yang sehat. Senyawa pengontras

menjadi suatu strategi yang dilakukan untuk meningkatkan sensitivitas MRI yang dapat meningkatkan hasil pencitraan. Senyawa pengontras yang paling banyak digunakan adalah senyawa pengontras MRI berbasis gadolinium [6], [7], [8]. Gadolinium merupakan salah satu unsur tanah jarang yang dalam keadaan trivalennya (Gd^{3+}) memiliki sifat paramagnetik kuat yang disebabkan oleh tujuh elektron yang tidak berpasangan pada orbital 4f. Gadolinium memiliki momen magnet yang paling besar dibandingkan dengan logam tanah jarang lainnya ($S=7/2$) [9], [10]. Sifat inilah yang membuat gadolinium dapat digunakan sebagai senyawa pengontras MRI.

Ion Gd^{3+} dalam bentuk bebas bersifat toksik, sehingga biasanya digunakan ligan khelat untuk menghindari toksisitas dari gadolinium [11]. Senyawa pengontras MRI berbasis gadolinium yang dikhelatkan masih relatif rendah dan beberapa penelitian telah melaporkan deposisi gadolinium dalam tulang dan otak pasien dengan fungsi ginjal normal [12], [13]. Oleh karena itu, untuk mengurangi toksisitas dari gadolinium dilakukan

pengembangan strategi dengan menggunakan sistem partikel nano untuk menstabilkan ion Gd^{3+} dan meningkatkan kontras [14].

Pengembangan strategi dengan sistem partikel nano memungkinkan pengurangan risiko pelepasan logam berbahaya, memberikan kemampuan untuk mengontrol distribusi bahan kontras dengan lebih baik, serta meningkatkan masa aktif zat tersebut. Hal ini dapat meningkatkan efisiensi kontras dan berpotensi mengurangi dosis yang dibutuhkan [15], [16]. Nanopartikel sendiri terakumulasi secara non-spesifik dalam tumor melalui penargetan pasif, yaitu efek permeabilitas dan retensi yang ditingkatkan (EPR) [17]. Dengan ukuran nanopartikel yang berkisar pada 1-100 nm menunjukkan efek EPR yang lebih besar pada sel tumor [3].

Sifat fisikokimia seperti ukuran, bentuk, dan sifat permukaan nanopartikel menjadi hal yang penting dalam biodistribusi, penyerapan seluler, waktu paruh sirkulasi darah, dan penetrasi tumor nanopartikel. Ketika nanopartikel diinjeksikan ke dalam tubuh akan dikenal sebagai “benda asing” yang masuk ke dalam aliran darah. Nanopartikel akan terikat oleh protein dan elemen darah lainnya, yang mana dapat memicu respons sistem kekebalan tubuh untuk membersihkan atau menghilangkan mereka dari sirkulasi oleh Sistem Reticuloendothelial (RES). Nanopartikel dengan ukuran <10 nm akan dieliminasi cepat melalui ginjal, sedangkan ukuran >100 nm cenderung dieliminasi oleh RES dan terakumulasi di organ kelenjar getah bening, hati, atau limpa [18]. Oleh karena itu, pemilihan ukuran nanopartikel adalah hal sangat penting dalam aplikasi biomedis. Nanopartikel berdiameter 30–150 nm disarankan untuk pencitraan molekuler dan *drug delivery* [3], [19].

Dalam penggunaan nanopartikel sebagai agen kontras MRI, nanopartikel harus memiliki stabilitas koloid dan biokompatibilitas yang baik [1]. Hal ini dapat dilakukan dengan memodifikasi permukaan nanopartikel dengan menggunakan polimer yang bersifat hidrofilik [20]. Polietilen glikol (PEG) salah satu polimer yang telah disetujui FDA dan banyak digunakan [21]. PEG bersifat non imunogenisitas sehingga mencegah terjadinya opsonisasi, mampu menghasilkan partikel bulat yang seragam, mengurangi aglomerasi, serta memperkecil ukuran partikel sehingga dapat memperpanjang

waktu sirkulasi nanopartikel di dalam sirkulasi darah [22].

Nanopartikel gadolinium telah berhasil disintesis melalui beberapa metode, seperti, metode elektrodposisi [23], metode dekomposisi termal [11], metode poliol [24], metode solvothermal [22], metode *one-pot* hidrotermal [20]. Pada penelitian pendahuluan sintesis nanopartikel yang dilakukan oleh didapatkan kondisi optimum untuk sintesis nanopartikel Gd_2O_3 dengan menggunakan metode hidrotermal berdasarkan desain eksperimen *Box Behnken* pada massa Gd_2O_3 yang digunakan sebesar 0,4910 gram dengan suhu sintesis 180 °C dan waktu sintesis 7 jam Hasil analisis TEM menunjukkan ukuran nanopartikel terkecil sebesar 13 nm.

Pada penelitian ini, dilakukan peningkatan sintesis nanopartikel Gd_2O_3 dengan metode hidrotermal yang didasarkan hasil optimasi yang telah dilakukan oleh Wyantuti (2023) [25]. Peningkatan skala sintesis nanopartikel Gd_2O_3 dilakukan untuk meningkatkan produk sehingga dapat memperluas aplikasinya sebagai senyawa pengontras MRI. Nanopartikel gadolinium hasil sintesis kemudian dikarakterisasi dengan menggunakan DLS (*Dynamic Light Scattering*), FTIR (*Fourier transform infrared spectroscopy*), PSA (*Particle Size Analyzer*), SEM (*Scanning Electron Microscope*), dan TEM (*Transmission electron microscope*). Kemurnian nanopartikel gadolinium dari gadolinium bebas yang bersifat toksik dalam tubuh akan dianalisis dengan menggunakan spektrofotometer sinar tampak.

2 Metode Penelitian

2.1 Pembuatan Larutan Gd_2O_3 6,75 mmol

Padatan Gd_2O_3 ditimbang sebanyak 2,455 gram 6,75 mmol kemudian dimasukkan ke dalam gelas kimia 100 mL, ditambahkan HNO_3 65% tetes demi tetes. Lalu ditambahkan dengan air demineralisasi sebanyak 100 mL, diaduk dengan menggunakan *magnetic stirrer*, dan dipanaskan dengan menggunakan *hot plate* hingga larut sempurna.

2.2 Pelelehan Padatan PEG-6000

Padatan PEG-6000 ditimbang sebanyak 75 gram, kemudian dimasukkan ke dalam gelas kimia 250 mL. Lalu dipanaskan dengan *hot plate* hingga padatan meleleh seluruhnya.

2.3 Pencampuran Larutan Gd₂O₃ dengan PEG-6000

Larutan Gd₂O₃ 6,75 mmol ditambahkan ke dalam lelehan PEG-6000 tetes demi tetes, sambil diaduk dengan menggunakan *magnetic stirrer* dan dipanaskan dengan menggunakan *hot plate* hingga larut sempurna.

2.4 Sintesis Nanopartikel Gadolinium dengan Metode Hidrotermal

Campuran larutan Gd₂O₃ dan PEG-6000 dimasukkan ke dalam teflon *autoclave* pada suhu ruang. Lalu *autoclave* dimasukkan ke dalam oven untuk dipanaskan pada suhu 180°C dan waktu sintesis 7 jam hingga terbentuk koloid. Koloid yang dihasilkan kemudian didinginkan pada suhu ruang dan disentrifugasi pada kecepatan 10.000 rpm selama 20 menit. Dipisahkan supernatan dan endapan putih yang terbentuk. Kemudian endapan putih dicuci dengan aseton sebanyak 2 kali. Endapan yang terbentuk kemudian dikeringkan dengan oven pada suhu 60°C selama 24 jam.

2.5 Karakterisasi Nanopartikel Gadolinium Hasil Pemurnian

Serbuk nanopartikel gadolinium hasil pemurnian dilakukan karakterisasi dengan menggunakan instrumen DLS, FTIR, TEM, dan spektrofotometer sinar tampak.

2.6 Penentuan Kadar Gadolinium Bebas dalam 1 mg Nanopartikel Gadolinium dengan Spektrofotometer Sinar Tampak

2.6.1 Penentuan panjang gelombang maksimum *xylene orange*

Larutan *xylene orange* 100 ppm diencerkan menjadi larutan *xylene orange* 12,80 ppm dalam 10 mL buffer asetat pH 5,8. Larutan *xylene orange* 12,80 ppm diukur dengan menggunakan spektrofotometer sinar tampak pada panjang gelombang 400 nm hingga 700 nm.

2.6.2 Pembuatan kurva kalibrasi gadolinium (III) bebas

Kurva kalibrasi gadolinium (III) bebas dibuat dengan membuat empat variasi konsentrasi. Larutan standar gadolinium (III) 100,00 ppm diencerkan menjadi konsentrasi 2,00 ; 3,00 ; 4,00 ; dan 5,00 ppm dalam larutan *xylene orange* 40,00 ppm dengan perbandingan (gadolinium (III) : *xylene orange* = 1:10).

Larutan standar yang telah dibuat kemudian diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum *xylene orange* dengan spektrofotometer Uv-Vis dan dibuat kurva kalibrasi gadolinium (III) bebas berdasarkan data serapan sehingga diperoleh persamaan garisnya.

2.6.3 Penentuan gadolinium (III) bebas pada 1 mg nanopartikel gadolinium hasil sintesis

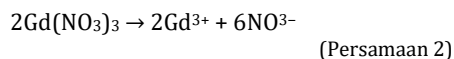
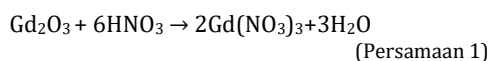
Nanopartikel gadolinium hasil sintesis ditimbang sebanyak 1 mg dan dilarutkan dalam 10 mL buffer asetat. Kemudian diambil 0.3 mL larutan gadolinium, dilarutkan dengan buffer asetat pH 5,8 hingga 3 mL, dan ditambahkan *xylene orange* (1 :10). Larutan ditambahkan dengan buffer asetat pH 5,8 hingga tanda batas dan diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum *xylene orange* dengan menggunakan spektrofotometer sinar tampak

3 Hasil dan Pembahasan

3.1 Sintesis Nanopartikel Gadolinium

Pada penelitian ini dilakukan peningkatan skala sintesis nanopartikel gadolinium pada kondisi optimum yang sebelumnya telah berhasil disintesis oleh Wyantuti (2023) [25]. Nanopartikel gadolinium disintesis dengan metode hidrotermal, proses hidrotermal memungkinkan kontrol ukuran kristal, morfologi, dan tingkat aglomerasi dengan pemilihan bahan baku, keasaman (pH), waktu, dan suhu [26]. Pada metode ini, larutan prekursor tanah jarang dicampurkan dengan agen pengendap, yang dalam hal ini adalah HNO₃ [25], NaOH [27], atau urea [28]. Setelah itu, campuran tersebut dimasukkan ke dalam autoklaf teflon dan dipanaskan sesuai kondisi reaksi.

Metode hidrotermal memungkinkan terjadi kristalisasi langsung dari larutan melalui dua tahap, yaitu nukleasi dan pertumbuhan kristal. Proses sintesis nanopartikel gadolinium dengan metode hidrotermal diawali dengan nukleasi prekursor Gd³⁺ membentuk inti. Selanjutnya Gd³⁺ akan berdifusi ke dalam larutan dan menghasilkan nanopartikel gadolinium. Mekanisme reaksi yang terjadi disajikan pada Persamaan 1 dan Persamaan 2.



Penggunaan polimer PEG pada proses sintesis nanopartikel gadolinium berfungsi sebagai templat yang akan menjadikan nanopartikel berbentuk bulat dan seragam, serta memiliki ukuran yang kecil. PEG yang bersifat hidrofilik memiliki gugus karboksil (COO⁻) yang bermuatan negatif dan akan berinteraksi dengan ion gadolinium yang bermuatan positif.

Peningkatan skala sintesis nanopartikel gadolinium dilakukan untuk memperluas aplikasinya sebagai senyawa pengontras MRI. Tabel 1 menunjukkan hasil peningkatan skala sintesis nanopartikel gadolinium dengan menggunakan metode hidrotermal. Hasil tersebut menunjukkan bahwa peningkatan skala sintesis nanopartikel gadolinium pada kondisi optimum telah berhasil dilakukan dan memiliki presisi yang baik dengan nilai standar deviasi sebesar 0.031 dan nilai RSD sebesar 0.067%.

Tabel 1. Hasil Peningkatan Skala Sintesis Nanopartikel Gadolinium dengan Metode Hidrotermal

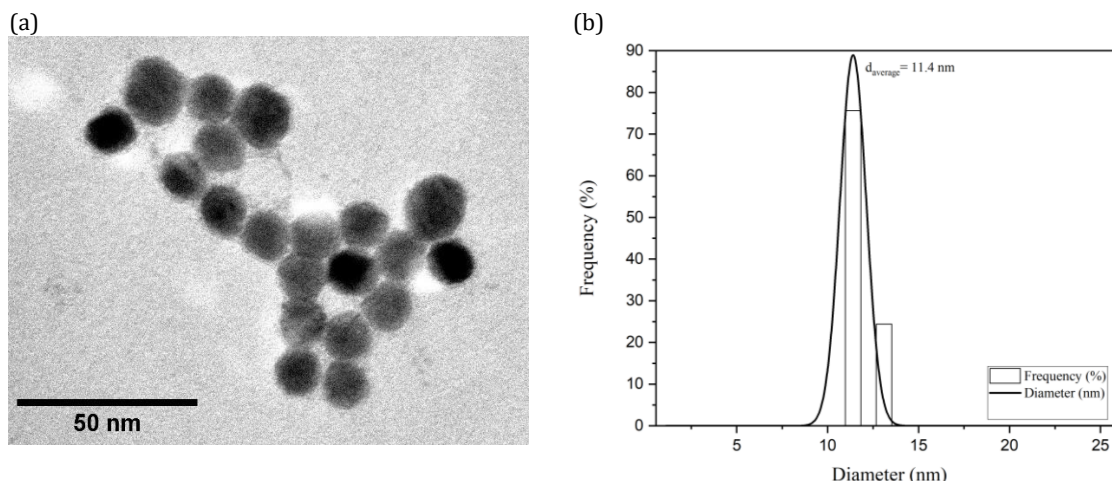
Sintesis ke-	Massa Gd ₂ O ₃ (gram)	Massa PEG-6000 (gram)	Waktu Sintesis (jam)	Rendemen (gram)
1	2.4468	75	7	0.4064
2	2.4468	75	7	0.4668
3	2.4468	75	7	0.4497

3.2 Karakterisasi Nanopartikel Gadolinium

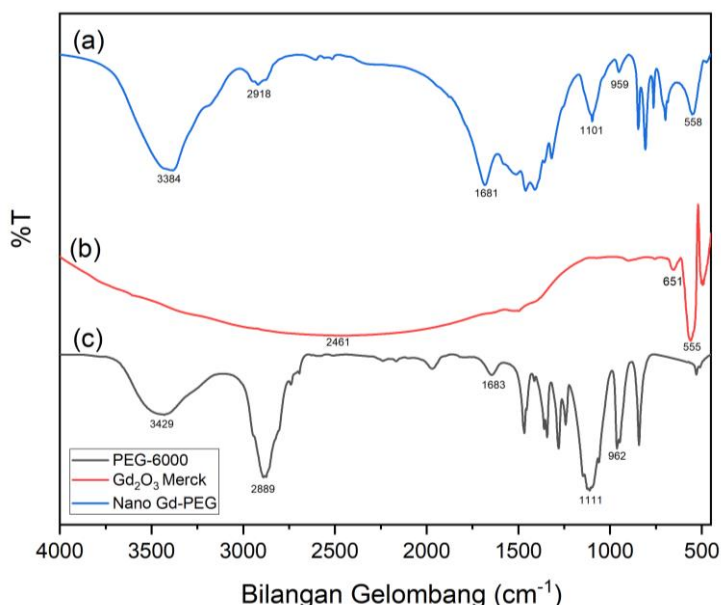
Karakterisasi morfologi nanopartikel gadolinium hasil sintesis dilakukan dengan menggunakan TEM. Berdasarkan pada gambar 1, nanopartikel gadolinium memiliki bentuk bulat yang seragam dengan skala 50 nm. Analisis ukuran dari nanopartikel dilakukan dengan menggunakan *Dynamic light scattering* (DLS) yang ditunjukkan oleh kurva distribusi diameter hidrodinamik pada gambar 1(b).

Berdasarkan hasil tersebut, nanopartikel gadolinium memiliki rata-rata ukuran sebesar 11.4 nm dengan frekuensi sebesar 75%. Peningkatan skala sintesis yang dilakukan berhasil memberikan ukuran nanopartikel yang ukuran lebih kecil dibandingkan dengan nanopartikel gadolinium yang disintesis oleh Wyantuti (2023). Hal tersebut membuktikan bahwa penggunaan PEG sebagai templat yang bersifat hidrofilik, dengan keberadaan gugus karboksil yang akan berinteraksi dengan ion Gd³⁺ dari nanopartikel. Interaksi tersebut terjadi melalui tolakan sterik yang diinduksi gaya *van der waals* yang secara efektif dapat membatasi pertumbuhan nanopartikel ke segala arah. Akibatnya, pelapisan permukaan nanopartikel dengan PEG akan menghasilkan nanopartikel berbentuk bulat, kecil, dan seragam [21], [29].

Pelapisan permukaan nanopartikel gadolinium dengan polimer PEG dikonfirmasi melalui spektrum FTIR yang ditunjukkan pada gambar 2(a), selain itu spektrum FTIR dari Gd₂O₃ komersial dan PEG-6000 komersial pada gambar 3(b) dan (c) sebagai pembanding. Pita-pita serapan intensif dari PEG [30], seperti pada spektrum FTIR nanopartikel Gd-PEG pada Gambar 2(a) tampak adanya serapan lebar pada 3384 cm⁻¹ dan 1683 cm⁻¹ yang disebabkan oleh vibrasi regangan O-H. Pada gambar 3(a) menunjukkan pita serapan pada bilangan gelombang 2918 cm⁻¹ disebabkan oleh adanya -C-H *stretching* dan *bending*, sedangkan pada 1101 cm⁻¹ disebabkan oleh adanya *stretching* C-O-C dan C-O pada -CH₂-O-CH₂- dari PEG. Serapan pada pita 959 cm⁻¹ mengindikasikan adanya -CH₂ *bending* dari PEG. Adanya pita-pita serapan tersebut menunjukkan bahwa terdapat PEG yang terikat pada nanopartikel gadolinium. Hasil tersebut dapat diperjelas dengan adanya pita serapan pada 3429 cm⁻¹ dan 1663 cm⁻¹ yang disebabkan oleh vibrasi regangan O-H ; 2889 cm⁻¹ adanya -C-H *stretching* dan *bending*, dan 1111 cm⁻¹ adanya *stretching* C-O-C dan C-O yang serupa pada spektrum FTIR dari PEG-6000 komersial yang dapat dilihat pada gambar 3(c). Selain itu, pada gambar 2(a) menunjukkan adanya serapan pada 558 cm⁻¹ yang mengindikasikan adanya vibrasi Gd-O yang serupa dengan pita vibrasi 555 cm⁻¹ pada Gd₂O₃ komersial pada gambar 2(b).



Gambar 1. Hasil Karakterisasi (a) TEM dan (b) DLS Nanopartikel Gd-PEG



Gambar 2. Spektrum FTIR (a) nanopartikel Gd-PEG, (b) Gd₂O₃ merck, dan (c) PEG-6000

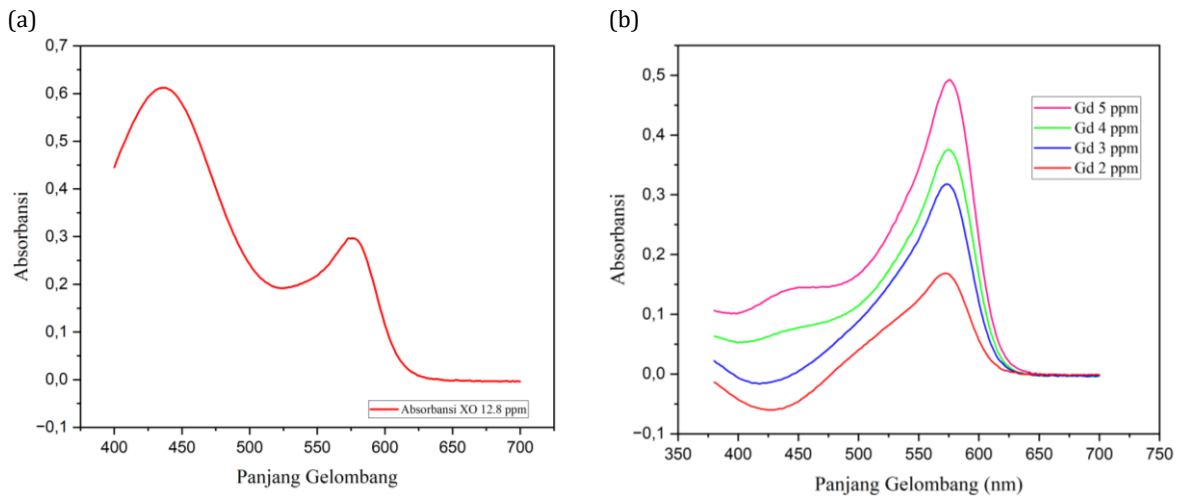
3.3 Penentuan konsentrasi gadolinium bebas pada nanopartikel gadolinium hasil sintesis

Analisis kemurnian nanopartikel gadolinium dilakukan dengan menggunakan spektrofotometer sinar tampak, dengan menggunakan *xylene orange* sebagai indikator. *Xylene orange* memiliki gugus karboksil (COOH) yang berfungsi sebagai gugus kromofor yang akan memberikan warna pada senyawa tersebut. Keberadaan ion gadolinium bebas akan mengubah warna *xylene orange* yang berwarna orange menjadi berwarna violet.

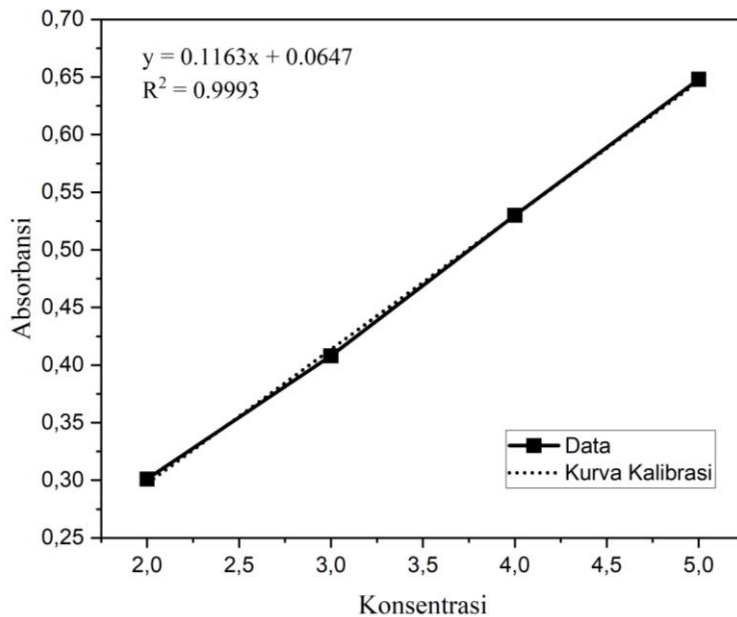
Kurva kalibrasi gadolinium bebas dibuat dengan menggunakan larutan Gd₂O₃ sebagai larutan prekursor yang menjadi sumber ion Gd³⁺ yang akan berikatan dengan *xylene orange* menjadi Gd-XO yang memiliki ikatan lebih kuat dibandingkan dengan Gd₂O₃. Ketika *xylene orange* ditambahkan ke dalam larutan Gd₂O₃, ion Gd³⁺ dari Gd₂O₃ akan terikat dengan *xylene orange*. Kemudian larutan tersebut diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum *xylene orange*, yaitu pada 430 nm dan 570 nm [31]. Berdasarkan hasil pengukuran yang ditunjukkan pada gambar 3(a)

menunjukkan serapan maksimum *xylenol orange* terletak pada 434 nm dan 573 nm. Pada gambar 3(b) dapat dilihat setelah penambahan gadolinium dengan berbagai variasi konsentrasi, intensitas serapan pada panjang gelombang 434 nm mengalami penurunan seiring dengan bertambahnya konsentrasi gadolinium, hal ini dikarenakan terjadi efek hipokrom yang mengindikasikan terjadinya penurunan intensitas serapan yang diakibatkan

penurunan konsentrasi *xylenol orange* yang tidak berikatan dengan ion Gd^{3+} . Di sisi lain, intensitas pada panjang gelombang 573 nm meningkat seiring dengan bertambahnya konsentrasi gadolinium yang disebabkan terjadinya efek hiperkrom yang menunjukkan peningkatan intensitas serapan yang disebabkan oleh bertambahnya konsentrasi gadolinium yang berikatan dengan *xylenol orange*.



Gambar 3. (a) Serapan Maksimum *Xylenol Orange* 12.8 ppm dan (b) Pengaruh Peningkatan Konsentrasi Gadolinium terhadap Serapan *Xylenol Orange* dengan menggunakan Spektrofotometer Tampak



Gambar 4. Kurva Standar Gadolinium Bebas

Tabel 3. Konsentrasi Gadolinium Bebas pada Nanopartikel Gd-PEG

Sintesis ke-	Massa Nanopartikel Gd-PEG	Kadar Gd Bebas (ppm)
1	1.2	0.4682
2	1.1	0.5554
3	1.2	0.3723

Kurva standar gadolinium bebas pada Gambar 4 digunakan untuk perhitungan konsentrasi gadolinium bebas dalam nanopartikel Gd-PEG. Hasil perhitungan pada Tabel 3 menunjukkan bahwa konsentrasi gadolinium bebas pada nanopartikel gadolinium hasil sintesis berkisar antara 0.3 ppm hingga 0.5 ppm (dalam 1.2 mg nanopartikel gadolinium hasil sintesis). Penentuan konsentrasi gadolinium bebas pada nanopartikel gadolinium hasil sintesis memiliki presisi yang baik dengan nilai standar deviasi sebesar 0.091 dan nilai RSD sebesar 0.019%. Nanopartikel hasil sintesis pengulangan ketiga memiliki nilai konsentrasi gadolinium bebas yang paling kecil di antara hasil sintesis pengulangan pertama dan kedua. Hal ini dapat disebabkan karena adanya aglomerasi pada nanopartikel yang menyebabkan stabilitas nanopartikel menurun dan pelepasan ion Gd^{3+} dari nanopartikel yang lebih cepat sehingga akan terjadi lebih banyak area kontak antara partikel.

4 Kesimpulan

Peningkatan skala sintesis nanopartikel berbasis gadolinium telah berhasil menghasilkan partikel dengan rata-rata ukuran hidrodinamik 11.4 nm dengan menggunakan metode hidrotermal pada kondisi optimum. Ukuran nanopartikel gadolinium hasil sintesis telah memenuhi syarat untuk dikembangkan sebagai kandidat senyawa pengontras MRI. Penggunaan PEG sebagai polimer yang melapisi nanopartikel diperlukan untuk keperluan stabilitas dan juga mengontrol bentuk serta ukuran nanopartikel. Hasil analisis struktur dengan FTIR menunjukkan bahwa nanopartikel gadolinium telah terbentuk ditandai dengan adanya pita serapan pada 555 cm^{-1} dari ikatan Gd-O. Pelapisan permukaan nanopartikel gadolinium dengan polimer PEG telah dikonfirmasi dengan adanya pita serapan khas pada PEG yang dibandingkan dengan PEG komersial. Konsentrasi gadolinium bebas pada

nanopartikel gadolinium telah dianalisis dengan spektrofotometer UV-VIS, yaitu berkisar antara 0.3 ppm hingga 0.5 ppm.

5 Pernyataan

5.1 Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih atas dukungan finansial dari Program *Academic Leadership Grant*, Universitas Padjadjaran, Direktorat Riset dan Pengabdian kepada Masyarakat melalui Riset Kompetensi Dosen Unpad (DRPM-RKDU) dan ALG (1549/UN.3.1/PT.00/2023) Universitas Padjadjaran, Indonesia.

5.2 Penyanggah Dana

Penelitian mendapatkan dukungan dana dari Universitas Padjadjaran.

5.3 Kontribusi Penulis

Semua penulis berkontribusi dalam penulisan artikel ini

5.4 Konflik Kepentingan

Tidak ada konflik kepentingan yang terjadi

6 Daftar Pustaka

- [1] M. Y. Ahmad *et al.*, "In vivo positive magnetic resonance imaging applications of poly(methyl vinyl ether-alt-maleic acid)-coated ultra-small paramagnetic gadolinium oxide nanoparticles," *Molecules*, vol. 25, no. 5, Mar. 2020, doi: 10.3390/molecules25051159.
- [2] Z. Li, J. Guo, M. Zhang, G. Li, and L. Hao, "Gadolinium-Coated Mesoporous Silica Nanoparticle for Magnetic Resonance Imaging," vol. 10, no. February, pp. 1–10, 2022, doi: 10.3389/fchem.2022.837032.
- [3] A. Fatima *et al.*, "Recent Advances in Gadolinium Based Contrast Agents for Bioimaging Applications," pp. 1–23, 2021.
- [4] T. Tegafaw *et al.*, "Magnetic Nanoparticle-Based High-Performance Positive and Negative Magnetic Resonance Imaging Contrast Agents," *Pharmaceutics*, vol. 15, no. 6. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), Jun. 01, 2023. doi: 10.3390/pharmaceutics15061745.
- [5] D. González-Mancebo *et al.*, "Design of a nanoprobe for high field magnetic resonance imaging, dual energy X-ray computed tomography and luminescent imaging," *J Colloid Interface Sci*, vol. 573, pp. 278–286, Aug. 2020, doi: 10.1016/j.jcis.2020.03.101.

- [6] S. Marasini *et al.*, "Polyaspartic acid-coated paramagnetic gadolinium oxide nanoparticles as a dual-modal t1 and t2 magnetic resonance imaging contrast agent," *Applied Sciences (Switzerland)*, vol. 11, no. 17, Sep. 2021, doi: 10.3390/app11178222.
- [7] S. L. Ho *et al.*, "In vivo neutron capture therapy of cancer using ultrasmall gadolinium oxide nanoparticles with cancer-targeting ability," *RSC Adv*, vol. 10, no. 2, pp. 865–874, 2019, doi: 10.1039/c9ra08961f.
- [8] J. Lv, S. Roy, M. Xie, X. Yang, and B. Guo, "Contrast Agents of Magnetic Resonance Imaging and Future Perspective," *Nanomaterials*, vol. 13, no. 13. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), Jul. 01, 2023. doi: 10.3390/nano13132003.
- [9] R. Marasini, T. D. Thanh Nguyen, and S. Aryal, "Integration of gadolinium in nanostructure for contrast enhanced-magnetic resonance imaging," *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology*, vol. 12, no. 1. Wiley-Blackwell, Jan. 01, 2020. doi: 10.1002/wnan.1580.
- [10] M. Salehipour, S. Rezaei, J. Mosafer, Z. Pakdinparizi, and A. Motaharian, "Recent advances in polymer-coated iron oxide nanoparticles as magnetic resonance imaging contrast agents," 2021.
- [11] W. Cai *et al.*, "Engineering the surface of Gd2O3 nanoplates for improved T1-weighted magnetic resonance imaging," *Chemical Engineering Journal*, vol. 380, Jan. 2020, doi: 10.1016/j.cej.2019.122473.
- [12] J. Ramalho, M. Ramalho, M. Jay, L. Burke, and C. Semelka, "PT," *Magn Reson Imaging*, 2016, doi: 10.1016/j.mri.2016.09.005.
- [13] A. H. Behzadi, Y. Zhao, Z. Farooq, and M. R. Prince, "to Gadolinium-based Contrast Agents : A Systematic Review and," vol. 286, no. 2, 2018.
- [14] T. Mortezaezadeh, E. Gholibegloo, N. Riyahi, S. Deghani, and S. Haghgoo, "Nanopartikel gadolinium (III) oksida dilapisi dengan poli (β - siklodekstrin-asam co-pentetik) yang difungsikan dengan asam folat sebagai agen nano-kontras bertarget yang kompatibel untuk diagnostik kanker : studi in vitro dan in vivo," pp. 487–500, 2019.
- [15] X. Han, K. Xu, O. Taratula, and K. Farsad, "Applications of nanoparticles in biomedical imaging," *Nanoscale*, vol. 11, no. 3. Royal Society of Chemistry, pp. 799–819, Jan. 21, 2019. doi: 10.1039/c8nr07769j.
- [16] Y. J. Jang *et al.*, "Hydrophilic biocompatible poly(Acrylic acid-co-maleic acid) polymer as a surface-coating ligand of ultrasmall Gd2O3 nanoparticles to obtain a high R1 value and T1 Mr images," *Diagnostics*, vol. 11, no. 1, Jan. 2021, doi: 10.3390/diagnostics11010002.
- [17] J. K. Tee *et al.*, "Nanoparticles' interactions with vasculature in diseases," *Chemical Society Reviews*, vol. 48, no. 21. Royal Society of Chemistry, pp. 5381–5407, Nov. 07, 2019. doi: 10.1039/c9cs00309f.
- [18] F. Oroojalian, F. Charbgoon, M. Hashemi, and A. Amani, "Recent advances in nanotechnology-based drug delivery systems for the kidney," *Journal of Controlled Release*, vol. 321, no. February, pp. 442–462, 2020, doi: 10.1016/j.jconrel.2020.02.027.
- [19] T. Gayathri, N. M. Sundaram, and R. A. Kumar, "Gadolinium oxide nanoparticles for Magnetic Resonance Imaging and cancer theranostics," *Journal of Bionanoscience*, vol. 9, no. 6. American Scientific Publishers, pp. 409–423, Dec. 01, 2015. doi: 10.1166/jbns.2015.1325.
- [20] C. Wu *et al.*, "Hyaluronic Acid-Functionalized Gadolinium Oxide Nanoparticles for Magnetic Resonance Imaging-Guided Radiotherapy of Tumors," 2020.
- [21] A. Ahab, F. Rohman, F. Iskandar, F. Haryanto, and I. Arif, "A simple straightforward thermal decomposition synthesis of PEG-covered Gd2O3 (Gd2O3@PEG) nanoparticles," *Advanced Powder Technology*, vol. 27, no. 4, pp. 1800–1805, Jul. 2016, doi: 10.1016/j.apt.2016.06.012.
- [22] A. Dougherty, E. L. Y. Nasution, F. Iskandar, and G. Dougherty, "Facile solvothermal synthesis and functionalization of polyethylene glycol-coated paramagnetic Gd₂(CO₃)₃ particles and corresponding Gd₂O₃ nanoparticles for use as MRI contrast agents," *Journal of Science: Advanced Materials and Devices*, vol. 4, no. 1, pp. 72–79, Mar. 2019, doi: 10.1016/j.jsamd.2018.12.005.
- [23] T. Yousefi, M. Torab-mostaedi, M. Ghasemi, and A. Ghadirifar, "Synthesis of Gd₂O₃ nanoparticles : using bulk Gd₂O₃ powders as precursor," 2015, doi: 10.1007/s12598-015-0447-z.
- [24] H. Setiawan, B. Triyatna, F., Nurmanjaya, A., Subechi, M., Sarwono, D.A., and F. A.A., & Rindiyanono, "Synthesis and characterization of gadolinium nanoparticles using polyol method as a candidate for MRI Contrast Agent Synthesis and characterization of gadolinium nanoparticles using polyol method as a candidate for MRI Contrast Agent," 2022, doi: 10.1088/1742-6596/2193/1/012010.
- [25] S. Wyantuti *et al.*, "Response surface methodology box-behnken design to optimise the hydrothermal synthesis of gadolinium nanoparticles," *Chinese Journal of Analytical Chemistry*, vol. 51, no. 10, Oct. 2023, doi: 10.1016/j.cjac.2023.100316.

- [26] N. Abid *et al.*, "Synthesis of nanomaterials using various top-down and bottom-up approaches, influencing factors, advantages, and disadvantages: A review," *Advances in Colloid and Interface Science*, vol. 300. Elsevier B.V., Feb. 01, 2022. doi: 10.1016/j.cis.2021.102597.
- [27] S. Hazarika, N. Paul, and D. Mohanta, "Rapid hydrothermal route to synthesize cubic-phase gadolinium oxide nanorods," vol. 37, no. 4, pp. 789–796, 2014.
- [28] S. M. ul Hassan *et al.*, "Hydrothermally synthesized lanthanide-incorporated multifunctional zirconia nanoparticles: Potential candidate for multimodal imaging," *J King Saud Univ Sci*, vol. 34, no. 5, Jul. 2022, doi: 10.1016/j.jksus.2022.102080.
- [29] Y. Shi, R. van der Meel, X. Chen, and T. Lammers, "The EPR effect and beyond: Strategies to improve tumor targeting and cancer nanomedicine treatment efficacy," *Theranostics*, vol. 10, no. 17. Ivyspring International Publisher, pp. 7921–7924, 2020. doi: 10.7150/thno.49577.
- [30] A. Guleria *et al.*, "Effect of Polyol Chain Length on Proton Relaxivity of Gadolinium Oxide Nanoparticles for Enhanced Magnetic Resonance Imaging Contrast," *Journal of Physical Chemistry C*, vol. 123, no. 29, pp. 18061–18070, Jul. 2019, doi: 10.1021/acs.jpcc.9b04089.
- [31] O. J. V. Belleza and A. J. L. Villaraza, "Ion charge density governs selectivity in the formation of metal-Xylenol Orange (M-XO) complexes," *Inorg Chem Commun*, vol. 47, pp. 87–92, 2014, doi: 10.1016/j.inoche.2014.07.024.