

MEKANISME LOKALISASI SEDIAAN RADIOFARMAKA PADA ORGAN TARGET

Sunarhadijoso Soenarjo

Pusat Teknologi Radioisotop dan Radiofarmaka, BATAN
E-mail : soenarjo@batan.go.id; ssunarhadijoso@yahoo.com

ABSTRAK

MEKANISME LOKALISASI SEDIAAN RADIOFARMAKA PADA ORGAN TARGET.

Perkembangan radiofarmaka untuk tujuan terapi maupun diagnosis semakin luas ketika kemudian diketahui adanya fenomena baru dalam mekanisme lokalisasi sediaan radiofarmaka di dalam tubuh. Lokalisasi radiofarmaka pada organ target tidak hanya berdasarkan proses fisiologis dan metabolisme biasa, tetapi beberapa jenis anomali organ dapat memberikan "sinyal" yang dapat menarik, mengakumulasi dan menahan secara spesifik senyawa substrat tertentu, sehingga radiofarmaka dengan struktur substrat tersebut akan terlokalisasi pada organ target secara spesifik pula. Tulisan ini mengelompokkan secara sederhana mekanisme lokalisasi radiofarmaka pada organ target ke dalam 2 kelompok, yaitu mekanisme non-spesifik yaitu mengikuti fisiologis dan metabolisme secara normal, dan mekanisme spesifik yang dapat dibedakan lagi menjadi mekanisme spesifik proses yang berbasis pada reaksi biokimia yang karakteristik dan mekanisme spesifik penyakit yang berbasis pada karakteristik penyakit yang tertentu. Uraian masing-masing kelompok disertai pula dengan beberapa contoh dan diharapkan dapat memperluas pemahaman dan wawasan dalam menyikapi dan menerima keberadaan dan aplikasi ilmu pengetahuan dan teknologi nuklir, khususnya di bidang kesehatan.

Kata kunci : sediaan radiofarmaka, mekanisme lokalisasi, mekanisme non-spesifik, spesifik proses, spesifik penyakit.

ABSTRACT

LOCALIZATION MECHANISM OF RADIOPHARMACEUTICAL PREPARATIONS ON THE TARGET ORGAN.

The development of radiopharmaceuticals for diagnostic or therapeutic purposes was widely growing as new phenomenon in the in-body-localization mechanisms of radiopharmaceutical preparation was known. Radiopharmaceutical localization in target organs is not only based on usual physiological and metabolic processes, but some types of organ anomalies can provide "signals" that can be specifically attract, accumulate and retain certain specific substrate compound, so the radiopharmaceutical having such substrate structure will be specifically localized to the target organ. This paper plainly presents the localization mechanism of radiopharmaceutical preparations in the target organs into 2 groups, namely non-specific mechanisms that follow the normal physiological and metabolic processes, and the specific mechanisms that can be distinguished anymore as the process specific mechanism based on the characteristic biochemical reactions and the diseases specific mechanism based on the characteristics of certain disease. The description of each group is accompanied by several examples and is expected to broaden the understanding and insight in dealing with and accept the existence and application of nuclear science and technology, particularly in the health field.

Keywords : radiopharmaceuticals preparations, mechanisms of localization, non-specific mechanism, process specific mechanism, disease specific mechanism.

PENDAHULUAN

Penggunaan radiofarmaka domestik di Indonesia dimulai pada tahun 1966 dengan dioperasikannya Reaktor TRIGA Mark II di Bandung untuk produksi radioisotop [1]. Berbagai macam produk radioisotop yang dihasilkan digunakan untuk penelitian di bidang biologi (^{24}Na , ^{32}P , ^{51}Cr , ^{131}I), pertanian (^{32}P), hidrologi (^{24}Na , ^{82}Br dan ^{51}Cr) sementara berbagai produk radiofarmaka bertanda $^{99\text{m}}\text{Tc}$ atau ^{131}I digunakan di bidang kesehatan. Sejak saat itu teknologi proses dan aplikasi radiofarmaka domestik terus berkembang, dan dewasa ini di samping radioisotop yang dapat dipandang sebagai generasi pertama seperti disebutkan di atas, di lingkungan domestik telah pula dapat dibuat beberapa jenis radioisotop medik generasi yang baru, misalnya ^{153}Sm , ^{186}Re , $^{115\text{m}}\text{In}$, ^{177}Lu , ^{125}I , ^{64}Cu [2-7] dan masih beberapa yang lain lagi. Beberapa jenis radioisotop medik generasi baru produk domestik tersebut telah digunakan lebih lanjut untuk pembuatan sediaan radiofarmaka, sementara beberapa yang lain masih dalam taraf kemandapan teknik produksi untuk sampai pada prosedur baku dengan reproduibilitas yang baik.

Seiring dengan perkembangan dan tuntutan kebutuhan di bidang kedokteran nuklir, berbagai macam sediaan radiofarmaka produk domestik juga berhasil dibuat dan digunakan untuk tujuan diagnosis maupun terapi. Banyak yang telah dimanfaatkan sesuai peruntukannya, dan beberapa yang lain masih dalam taraf uji klinis atau uji pre-klinis sebelum dapat di lepas secara luas di lingkungan pihak pengguna. Perkembangan radiofarmaka semakin luas ketika kemudian diketahui adanya fenomena baru dalam mekanisme akumulasi sediaan radiofarmaka di dalam tubuh.

Mekanisme akumulasi radiofarmaka ternyata tidak hanya melalui proses metabolisme dan fisiologi normal dengan mengikuti sistem aliran darah, tetapi juga dapat melalui reaksi biokimia spesifik antara substrat radiofarmaka dengan sistem biomolekuler pada jaringan target yang mengalami kanker atau inflamasi. Reaksi biokimia spesifik ini dapat berupa, misalnya, reaksi imunologi antigen – antibodi, reaksi enzim – substrat ataupun reaksi ligan – reseptor. Beberapa jenis anomali organ dapat memberikan ”sinyal” yang dapat secara spesifik menarik, menangkap dan menahan secara spesifik senyawa substrat tertentu, sehingga radiofarmaka dengan struktur substrat tersebut akan terlokalisasi pada anomali organ secara spesifik pula.

Dengan adanya fenomena akumulasi yang spesifik ini, maka tindakan terapi radiomedik dapat dilakukan dengan lebih akurat karena potensi penyebaran radiofarmaka pada jaringan non-target dapat lebih diminimalkan. Di sisi lain untuk kepentingan diagnosis juga terjadi perkembangan paradigma diagnosis yang signifikan, dari yang paling sederhana untuk penyidikan morfologi dan anatomi organ, fungsi fisiologis jaringan, studi perfusi dan arteri koroner sampai fenomena molekuler biokimia dan imunologi.

Tulisan ini mencoba memberikan ilustrasi secara sederhana bagaimana berbagai jenis mekanisme akumulasi atau lokalisasi sediaan radiofarmaka telah memungkinkan kapabilitas yang luar biasa bagi sediaan radiofarmaka untuk dapat memberikan informasi diagnosis dan/atau efek terapi dengan akurasi dan efikasi yang tinggi. Diharapkan tulisan ini dapat menjadi sumber perluasan wawasan dan pemahaman mengenai kinerja prosedur klinis kedokteran nuklir dalam kaitannya dengan

karakteristika penggunaan radiofarmaka sebagai bagian dari penerimaan keberadaan dan aplikasi ilmu pengetahuan dan teknologi nuklir, khususnya di bidang kesehatan.

RADIOFARMAKA ADALAH OBAT.

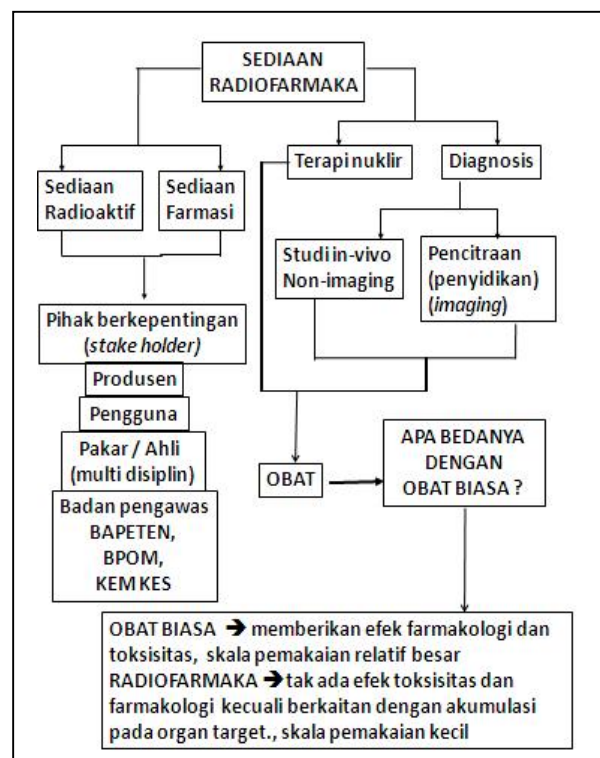
Secara sederhana sediaan radiofarmaka dapat didefinisikan sebagai sediaan radioaktif terbuka yang dipergunakan secara *in vivo* untuk tujuan diagnosis dan/atau terapi. Sebagai suatu sediaan radioaktif yang digunakan dalam diagnosis dan terapi untuk manusia maka sediaan radiofarmaka harus memenuhi kriteria yang diatur dan ditetapkan oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan, Kementerian Kesehatan maupun Badan Pengawas Tenaga Nuklir. Korelasi dan perbedaan antara sediaan radiofarmaka dengan sediaan obat pada umumnya dapat ditunjukkan pada Gambar 1.

Perkembangan teknologi kedokteran nuklir telah mendorong dan menuntut pengembangan jenis dan karakter baru sediaan radiofarmaka, dari jenis radiofarmaka yang sederhana menjadi jenis radiofarmaka target spesifik. Dari radiofarmaka perunut fisiologis konvensional dengan karakter biodistribusi dan lokalisasi yang berbasis sifat-sifat fisika dan kimia melalui proses fisiologis dan metabolisme normal menjadi radiofarmaka target molekuler spesifik dengan karakter biodistribusi atau lokalisasi berdasarkan interaksi biokimia atau interaksi biologis yang spesifik antara molekul substrat dengan molekul pada jaringan organ target.

Dalam kaitannya dengan penanganan berbagai kasus kanker, peran mapan radiofarmaka konvensional dalam deteksi dini kanker dan memberikan gambaran sejauh mana sebaran kanker (metastasis) sudah tidak mencukupi lagi.

Radiofarmaka diharapkan pula dapat mengambil peran menjadi pedoman penanganan kanker dan mengkarakterisasi biologi kanker secara *in-vivo*.

Hal tersebut di atas dirasakan penting mengingat dewasa ini penyakit kanker masih merupakan masalah kesehatan yang utama di Indonesia, bahkan di seluruh dunia. Data yang diterbitkan dalam laporan Proyek Globocan 2012 dari *Internasional Agency for Research of Cancer*, WHO, [8] menunjukkan bahwa terjadi sekitar 194.528 kematian akibat kanker dari sekitar 299.673 kasus kanker di Indonesia pada tahun 2012, sementara prevalensi selama 5 tahun diperkirakan mencapai 644.624 kasus.



Gambar 1. Korelasi dan perbedaan sediaan radiofarmaka dan sediaan obat pada umumnya.

LOKALISASI RADIOFARMAKA

Yang dimaksud dengan lokalisasi radiofarmaka adalah pengumpulan atau akumulasi radiofarmaka di dalam organ tubuh tertentu setelah

radiofarmaka tersebut dimasukkan ke dalam tubuh, baik secara oral maupun injeksi. Pemahaman mengenai fenomena dan mekanisme lokalisasi ini diperlukan agar efek keradioaktifan sediaan radiofarmaka yang dimasukkan ke dalam tubuh dapat dibatasi hanya pada jaringan atau organ tubuh yang dikehendaki saja.

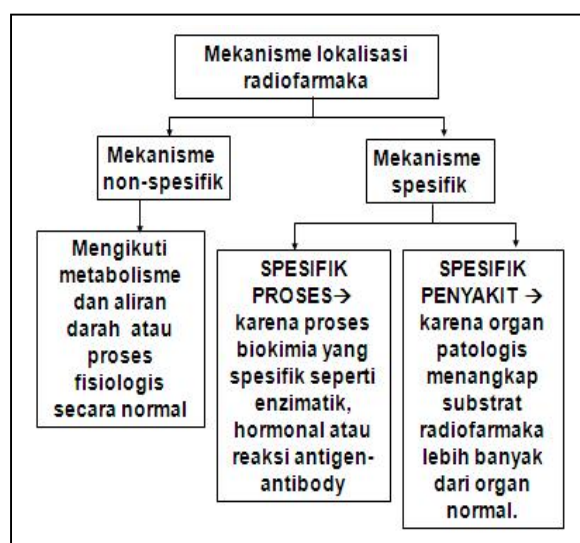
Pada dasarnya mekanisme lokalisasi ini tidak bersifat unik untuk sediaan radiofarmaka saja, melainkan dapat juga diberlakukan untuk menjelaskan fenomena lokalisasi sediaan lainnya termasuk senyawa obat konvensional [9]. Untuk suatu jenis tertentu radiofarmaka, mekanisme lokalisasi juga tidak terbatas pada satu mekanisme yang sederhana, tetapi juga melibatkan proses lain seperti pengiriman ke jaringan dan retensi dalam sel. Selain itu, lokalisasi beberapa radiofarmasi mungkin melibatkan kombinasi dari lebih dari satu mekanisme [9-12], walaupun demikian, secara sederhana pengelompokan mekanisme lokalisasi radiofarmaka dapat dinyatakan seperti terlihat pada Gambar 2 [13].

Mekanisme lokalisasi memberikan konsekuensi akumulasi atau penangkapan radiofarmaka dalam organ dapat terjadi dalam 3 kemungkinan berikut ini :

1. Radiofarmaka terakumulasi pada jaringan target normal

Dalam hal jaringan target normal tidak dipengaruhi oleh keadaan patologis yang tertentu, maka radiofarmaka yang mengalami metabolisme atau proses fisiologis normal akan terakumulasi pada jaringan target tertentu secara otomatis mengikuti proses fisiologis yang semestinya. Jaringan target yang mengalami gangguan atau anomali dari keadaan normal tidak dapat

mengakumulasi radiofarmaka sebagaimana mestinya. Di sisi lain, bila jaringan target normal dipengaruhi oleh keadaan patologis (disekitarnya) maka keadaan patologis tersebut menimbulkan reaksi internal dalam jaringan target normal sebagai upaya tubuh untuk melindungi diri dari pengaruh keadaan patologis tersebut. Reaksi internal tersebut mengakibatkan akumulasi yang lebih kuat pada jaringan target normal.



Gambar 2. Pengelompokan mekanisme lokalisasi radiofarmaka.

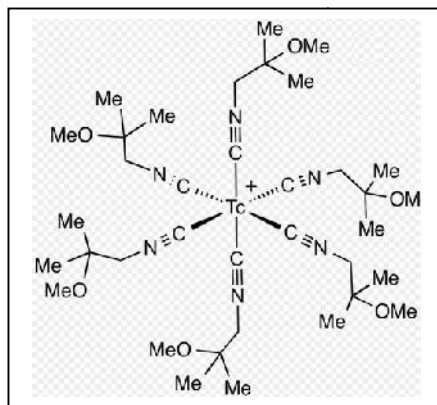
2. Radiofarmaka terakumulasi pada membran sel/jaringan target yang patologis.

Keadaan patologis yang tertentu pada sel atau jaringan (misalnya terjadinya kanker) akan mendorong pembentukan antigen atau *receptor* protein atau zat lainnya pada membrane sel atau jaringan tersebut, yang secara spesifik akan menarik dan mengikat suatu substrat tertentu yang terbawa oleh aliran darah. Dengan demikian apabila struktur radiofarmaka mengandung struktur substrat antibodi atau struktur protein tertentu maka radiofarmaka akan terakumulasi pada membran sel/jaringan patologis melalui

suatu interaksi biokimia yang spesifik dengan antigen atau *receptor* protein tersebut di atas.

3. Radiofarmaka terakumulasi pada jaringan target yang abnormal atau jaringan target yang patologis.

Beberapa macam sediaan radiofarmaka mengandung struktur senyawa substrat yang dapat merupakan indikator prognostik dari (atau untuk) jenis kanker tertentu. Misalnya, sediaan ^{99m}Tc -Sestamibi (= ^{99m}Tc -Hexakis-methoxyisobutylisonitrile), seperti ditunjukkan pada Gambar 3 [14], mempunyai basis struktur metoksi-isobutilisonitril yang telah dikenal merupakan indikator prognostik dari (atau untuk) kanker payudara [15,16]. Radiofarmaka seperti ini akan terlokalisasi secara spesifik pada organ kritis patologis, karena organ yang patologis akan menangkap substrat radiofarmaka jauh lebih kuat dari pada jaringan atau organ lain yang normal.



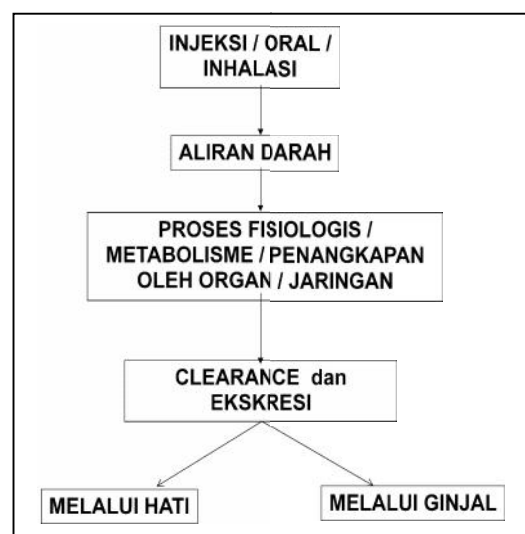
Gambar 3. Struktur radiofarmaka ^{99m}Tc -Sestamibi dengan basis struktur metil-isobutil-isonitril.

Pada uraian berikut ini, mekanisme lokalisasi radiofarmaka diuraikan secara rinci disertai dengan contoh-contoh yang terkait. Penjelasan tidak berarti menyatakan bahwa hanya radiofarmaka yang dicontohkan yang mempunyai mekanisme lokalisasi yang disebutkan, juga tidak

berarti bahwa mekanisme lokalisasi yang disebutkan hanya berlaku atau terjadi pada radiofarmaka yang dicontohkan. Uraian mengenai lokalisasi radiofarmaka yang disertai dengan tinjauan aspek klinik-medisnya dapat dipelajari lebih mendalam pada beberapa literatur yang juga disertakan sebagai bahan acuan dalam menyusun tulisan ini [9-13,17,18]

MEKANISME MELALUI PROSES FISIOLOGIS NORMAL

Radiofarmaka mengalami metabolisme dan terakumulasi pada jaringan/atau organ normal setelah mengikuti aliran darah menuju organ/jaringan tersebut melalui proses fisiologis normal seperti ditunjukkan pada Gambar 4. Seperti halnya proses lokalisasi melalui mekanisme lainnya, selang waktu maksimum untuk sampai pada organ kritis dapat diamati melalui pemotretan berulang pasca injeksi atau pemasukan sediaan pada pasien, dari beberapa arah yang diperlukan, dengan menggunakan perangkat kamera gamma. Keadaan patologis ditandai dengan tidak terakumulasinya keradioaktifan dalam organ yang bersangkutan.



Gambar 4. Alur lokalisasi radiofarmaka melalui proses fisiologis normal

Ada beberapa macam proses fisiologis yang memungkinkan akumulasi atau lokalisasi sediaan radiofarmaka yang tertentu pada organ kritis yang tertentu. Berikut ini diuraikan masing-masing proses yang dimaksudkan, disertai dengan contoh-contohnya masing-masing.

1. Proses transport aktif.

Mengikuti karakter metabolisme atau proses fisiologi normal dalam tubuh yang membawa radiofarmaka melewati membran sel dan masuk ke dalam sel/jaringan kritis atau organ target. Proses transport aktif ini memerlukan energi, biasanya berasal dari ATP. Berikut ini beberapa contoh fenomena transport aktif pada lokalisasi radiofarmaka.

- a). Kapsul atau larutan injeksi $\text{Na}^{131/123}\text{I}$ untuk penyidikan tiroid. Spesi ion iodida berperan dalam metabolisme pembentukan hormon tiroid dalam kelenjar tiroid, diubah menjadi thyroglobulin dan kemudian mengalami organifikasi menjadi T3 dan T4 yang tertahan di tiroid sampai 3 minggu [19] sebelum terekskresi melalui ginjal.
- b). $^{201}\text{Tl(I)}$ -klorida mengandung ion Tl^+ dengan ukuran yang sangat mirip dengan ion K^+ , sehingga akan mengikuti rute aliran dari jantung – hati – otot bersama-sama dengan ion K^+ . Terekskresi sedikit demi sedikit melalui ginjal (waktu biologis sampai 10 hari) karena rute alirannya mengalami siklus berulang . Digunakan untuk diagnosis jantung koroner.
- c). $^{99\text{m}}\text{Tc-MAG3}$ mengalami sekresi melalui sistem tubular (80 %) dan glomerulus (20 %) [19]. Digunakan untuk pencitraan ginjal dan untuk menghasilkan kurva renogram yang memberikan gambaran fungsi ginjal.

2. Proses fagositosis.

Terminologi fagositosis diartikan sebagai fenomena suatu sel yang “menelan” partikel dan menahannya untuk tetap berada di dalam sel tersebut [9]. Salah satu contoh fenomena ini adalah sel Kupffer dalam sistem retikuloendotelial (*reticuloendothelial system*, RES) di organ hati (*liver*) yang “menelan” dan menahan partikel mikrokoloid. Radiofarmaka $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - sulfur kolloid atau $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - Mikrokoloid (< 4 μm), misalnya, akan ditangkap oleh sel Kupffer sehingga secara normal dan uniform terdistribusikan pada hati. Pencitraan hati dapat dilakukan pada 10 menit pasca injeksi dalam rentang waktu yang relative panjang karena *clearance* dalam darah berlangsung cepat dan waktu tinggal dalam hati cukup lama [19]. Apabila terdapat suatu kelainan yang mengakibatkan gangguan fungsi hati karena kekurangan sel Kupffer (misalnya akibat tumor, inflamasi atau lainnya), akan tampak bagian kosong pada daerah tersebut (*cold area*). Apabila secara keseluruhan organ hati kekurangan sel Kupffer akan terjadi akumulasi keradioaktifan yang lebih dari normal pada limpa dan sumsum tulang, sementara hati tidak mengakumulasi keradioaktifan.

3. Proses blokade kapiler.

Proses blokade kapiler diartikan sebagai embolisasi (pemerangkapan fisik) partikel pada pembuluh darah kapiler atau pre-kapiler arteri [9,19]. Radiofarmaka koloid yang berukuran lebih besar dari diameter pembuluh kapiler tersebut (misal pada radiofarmaka $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - Makroagregat albumin) memblokade pembuluh kapiler sehingga mengalami penyumbatan

(*embolism*). Karena blokade kapiler ini maka keradioaktifan akan tertahan di luar paru-paru dan terjadi *cold spot* pada sebagian dari paru-paru, menunjukkan bahwa bagian tersebut tidak mengakumulasi keradioaktifan.

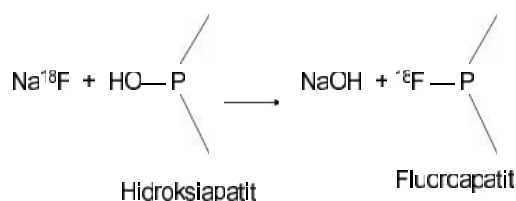
4. Proses difusi sederhana.

Proses difusi sederhana dapat dinyatakan sebagai gerakan acak molekul melewati selaput atau membrane sampai tercapai keseragaman konsentrasi. Contoh umum yang banyak dikenali adalah seperti proses difusi sederhana teh dari kantung celup yang dimasukkan dalam wadah berisi air [9].

Dalam konteks sistem biologis dan sediaan radiofarmaka, dapat dicontohkan bagaimana radiofarmaka ^{133}Xe -gas yang diberikan lewat pernafasan akan secara normal berdifusi melalui membran paru-paru dan kapiler pulmonary, kemudian masuk ke dalam sirkulasi darah. Hal ini memungkinkan penggunaan ^{133}Xe sebagai radiofarmaka untuk studi aliran darah otak (*Cerebral blood flow*).

5. Proses difusi pertukaran.

Larutan Na^{18}F yang disuntikkan ke pasien akan melalui proses fisiologis normal dan mengalami reaksi pertukaran dengan hidroksiapatit pada struktur tulang. Reaksi pertukaran tersebut menghasilkan senyawa ^{18}F -fluoroapatit yang sangat stabil, sehingga ^{18}F -fluorida terakumulasi dengan baik di tulang.



6. Proses lokalisasi kompartemental.

Lokalisasi kompartemental merupakan salah satu bentuk mekanisme fisiologis normal dalam mana radiofarmaka tertahan cukup lama pada suatu wilayah sirkulasi fluida tubuh sehingga dapat dideteksi keberadaannya dalam wilayah sirkulasi tersebut. Beberapa wilayah sirkulasi dalam sistem biologis antara lain [9] : vaskulatur (*blood pool*), saluran paru-paru, rongga cairan serebrospinal, saluran limpa, kantung kemih. Berikut ini dua buah contoh fenomena lokalisasi kompartemental.

a). Lokalisasi kompartemental dapat berkaitan langsung dengan sifat difusi sederhana, misalnya pada pemakaian radiofarmaka ^{133}Xe yang setelah injeksi akan berdifusi ke dalam kapiler pulmonary dan terdeteksi dalam sistem aliran darah cerebral yang normal.

b). Penggunaan ^{111}In -DTPA untuk mempelajari kinetika fluida serebrospinal (*cerebrospinal fluid, CSF*). Migrasi normal ^{111}In -DTPA memberikan gambaran citra otak secara utuh, sementara gambaran *cold area* pada bagian atas otak memberikan indikasi gangguan hidrosefalus. Indikasi kebocoran CSF ditunjukkan dengan teramatinya akumulasi keradioaktifan secara cepat pada bagian *oropharynx dan nasopharynx* [9,19].

7. Proses adsorpsi fisikokimia.

Mekanisme lokalisasi berdasarkan interaksi serapan secara fisik atau kimia atau keduanya dari jaringan kritis (jaringan target) terhadap sediaan radiofarmaka

a). $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -IDA (*Iminodiacetic acid*). Radiofarmaka ini dalam tubuh mempunyai karakter seperti bilirubin, apabila masuk ke dalam darah akan di

ekstraksi oleh sel hati dan selanjutnya akan diekskresikan melalui sistem biliaris. Patologis pada sel hati atau sistem biliaris yang terindikasi sebagai gangguan ekstraksi dan ekskresi akan dapat terlihat dari gambar citra sebagai fungsi waktu .

b). ^{99m}Tc -Acutect (satu jenis radiofarmaka relatif baru yang belum dikenal secara luas) diketahui dapat teradsorpsi secara kimia pada permukaan gumpalan darah yang membeku [20], sehingga berpotensi untuk penyidikan trombosis aktif (pembekuan dan penggumpalan darah) yang banyak terjadi pada bagian kaki (paha atau betis) dan bahkan otak.

c). ^{99m}Tc - DMSA (*dimercaptosuccinic acid*).

DMSA yang disuntikkan ke dalam tubuh melalui intra vena akan mengikuti proses fisiologis normal ditangkap oleh *cortex* ginjal dan tertahan dalam waktu yang cukup lama, sehingga radiofarmaka ini akan dapat memberikan informasi anatomi ginjal. Setiap kelainan yang menyebabkan gangguan pada *cortex* akan menyebabkan daerah tersebut tidak menangkap keradioaktifan ^{99m}Tc -DMSA dan terlihat sebagai *cold area* pada daerah *cortex*.

d). Senyawa pospat atau posponat digunakan sebagai substrat radiofarmaka penyidik tulang karena sifat adsorpsi fisikokimia pada struktur hidroksiapatit jaringan tulang.

^{99m}Tc -MDP, ^{99m}Tc -HDP, dan ^{99m}Tc -PYP akan terakumulasi pada tulang sampai 40 – 50 % dari dosis yang diinjeksikan. Sisanya diekskresi melalui ginjal. Pada orang lanjut usia mekanisme pengikatan senyawa fosfat pada tulang relatif lambat sehingga diperlukan waktu

sampai sekitar 3 jam pasca injeksi untuk melakukan pencitraan [19].

- e). Fenomena yang lebih kompleks terjadi pada pemakaian ^{99m}Tc - PYP (pirofosfat) untuk pencitraan *infarc* akut myokardial. Sel myokardial yang mengalami *infarc* akut akan menarik ion Ca^{2+} yang kemudian bereaksi dengan fosfat membentuk $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ dan menahan ^{99m}Tc -PYP di luar daerah *infarc* hingga adanya myokardial *infarc* tak terdeteksi sebagai *hot area*, tetapi sebagai *cold spot/cold area*
8. Proses pengasingan atau penangkapan sel terdestruksi (*cell sequestration*).

Terjadi pada studi fungsi limpa dalam menarik sel darah merah yang rusak dan membuangnya dari sistem aliran darah. Sel darah merah yang ditandai dengan ^{99m}Tc didestruksi (misal dengan pemanasan) dan kemudian diinjeksikan kepada pasien. Bila tidak ada anomali fungsi limpa maka keradioaktifan akan terakumulasi pada limpa karena limpa akan menangkap sel darah yang rusak tersebut dari aliran darah.

Bila tidak ada akumulasi di limpa dan teramati akumulasi di hati, menandakan adanya gagal fungsi limpa sebagai organ yang menangkap dan mengasingkan sel darah terdestruksi dari sistem aliran darah.

9. Proses pemerangkapan metabolik (*metabolic trapping*).

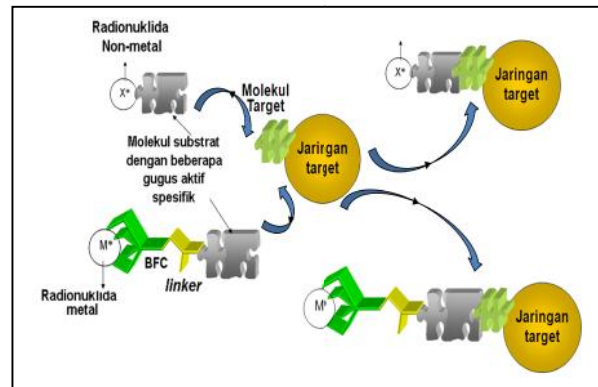
Mekanisme lokalisasi ini agak berbeda dengan proses fisiologi normal yang telah diuraikan di atas, tetapi juga tidak tepat bila dikategorikan sebagai lokalisasi dengan mekanisme spesifik penyakit ataupun mekanisme spesifik proses. Pada awalnya radiofarmaka terbawa ke organ target melalui proses transport aktif namun

kemudian karena sebab tertentu radiofarmaka tersebut tidak dapat termetabolisme lebih lanjut dan tertahan di dalam sel organ target. Contoh penting kasus ini adalah radiofarmaka ^{18}F FDG (= Fluor-18-deoksiglukosa) untuk diagnosis adanya tumor. Seperti halnya glukosa, FDG masuk ke dalam sel melalui mekanisme transport aktif dan kemudian diubah oleh enzim hexokinase menjadi FDG-6-fosfat.

Pada sel tumor, laju glikolisis FDG (dari transport aktif ke dalam sel hingga perubahan enzimatik menjadi FDG-6-fosfat) meningkat tajam dibandingkan dengan pada sel normal [21]. Tetapi metabolisme lanjut FDG-6-fosfat terhenti karena struktur kimianya tidak memungkinkan glukosa-6-fosfat-isomerase melaksanakan fungsi untuk memetabolisme FDG-6-fosfat seperti halnya pada glukosa-6-fosfat. Akibatnya keradioaktifan ^{18}F FDG dan ^{18}F FDG-6-fosfat akan terakumulasi jauh lebih banyak pada sel tumor dibandingkan pada sel normal. Hal ini akan teramati pada hasil pencitraan tomografi positron yang menunjukkan terjadi *hot spot area* pada daerah tumor.

MEKANISME SPESIFIK PROSES

Mekanisme spesifik proses terjadi karena molekul senyawa radiofarmaka mempunyai struktur dengan gugus aktif tertentu yang dapat berikatan secara spesifik dengan molekul penyusun atau yang terikat pada permukaan jaringan target. Pada Gambar 5 ditunjukkan ilustrasi fenomena lokalisasi radiofarmaka berbasis mekanisme spesifik proses ini.



Gambar 5. Lokalisasi radiofarmaka pada jaringan target patologis melalui mekanisme spesifik proses.

Pada permukaan jaringan target yang mengalami kanker atau inflamasi terbentuk membran dengan struktur gugus aktif yang spesifik dapat membentuk ikatan dengan gugus aktif spesifik yang sesuai yang ada pada struktur senyawa substrat radiofarmaka. Radiofarmaka semacam ini sering disebut sebagai radiofarmaka molekul target terarah. Radionuklida yang digunakan dapat berupa radionuklida non-metal (misalnya ^{11}C , ^{18}F , ^{123}I , ^{131}I , ^{211}At), dapat juga berupa radionuklida metal (misalnya ^{67}Cu , ^{90}Y , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{177}Lu , ^{188}Re). Seringkali substrat yang berupa makromolekul (seperti protein) tidak mudah untuk berikatan dengan radiometal, sehingga diperlukan sejenis senyawa ligan gugus fungsi ganda (*bifunctional chelate*) dan/atau senyawa sejenis *linker* yang berfungsi sebagai jembatan penghubung yang mengikat radionuklida dan molekul substrat (Gambar 5).

Mekanisme lokalisasi spesifik proses ini terjadi melalui interaksi imunologi atau reaksi biokimia antara molekul substrat radiofarmaka dengan struktur kimia membrane jaringan target yang patologis, misalnya reaksi pembentukan kompleks antigen – antibody, enzim-substrat, ligan – reseptor, yang tidak larut dan kemudian mengendap

pada membrane jaringan patologis. Berikut ini diberikan beberapa contohnya.

- a). Radiofarmaka ^{111}In -Oncoscint mempunyai struktur monoklonal antibody yang spesifik untuk antigen TAG-72.3, suatu glikoprotein pada kanker kolorektal dan kanker ovarium. Karena itu radiofarmaka ini digunakan sebagai radiofarmaka molekul target terarah untuk kedua jenis kanker tersebut [19,20].
- b). Radiofarmaka ^{111}In -Oktreotida mempunyai basis struktur somatostatin yang berikatan secara spesifik dengan reseptor tumor neuroendokrin digunakan untuk diagnosis adanya kanker neuroendokrin tersebut [9,13, 22].
- c). Radiofarmaka $^{111}\text{In}/^{90}\text{Y}$ -Ibritumomab-tiuxetan dan ^{131}I -Tositumomab mengandung struktur monoklonal murine IgG antibody yang berikatan secara spesifik dengan reseptor CD20 pada sel tumor lymphoma-non-Hodgkin, sehingga banyak digunakan untuk diagnosis atau terapi tumor jenis tersebut [9].
- d). Radiofarmaka ^{123}I -Ioflupane mempunyai struktur kimia turunan dari kokain dan berikatan secara spesifik dengan transporter dopamine pada jaringan *striatum (caudate nuclei and putamen)*. Penurunan densitas dopamine pada jaringan tersebut, misalnya pada kasus penyakit Parkinson, akan menghasilkan penurunan atau pelemahan citra dibandingkan dengan keadaan normal [9].
- d). Tahapan uji klinis beberapa jenis radiofarmaka baru yang berdasarkan mekanisme lokalisasi pembentukan kompleks ligan - reseptor telah dan sedang dilakukan di beberapa negara untuk diagnosis penyakit Alzheimer (berkaitan dengan anomali pada otak). Beberapa jenis

radiofarmaka memberikan prospek baik karena menunjukkan pengikatan yang spesifik terhadap reseptor β -amiloid pada membrane otak yang merupakan indikasi positif penyakit Alzheimer, antara lain [9] ^{18}F -Florbetapir (AV-45), ^{11}C -PiB (Pittsburg-B), ^{18}F -Flutemetamol (Fluoro-PiB).

MEKANISME SPESIFIK PENYAKIT

Fenomena lokalisasi dengan mekanisme spesifik penyakit terutama terjadi pada penyakit kanker, infeksi jaringan, atau peradangan non-bakterial . Akumulasi melalui mekanisme spesifik penyakit dapat terjadi karena :

1. Organ patologis mengalami perubahan karakter metabolisme yang menyebabkan organ patologis secara spesifik menangkap radiofarmaka lebih kuat (atau lebih banyak) dari pada jaringan yang normal
2. Senyawa substrat radiofarmaka merupakan indikator prognosis penyakit yang tertentu, misalnya beberapa jenis kanker mempunyai indikator prognosis yang spesifik, yang berbeda dengan jenis kanker yang lain.
3. Peningkatan permeabilitas pembuluh darah kapiler pada jaringan patologis yang meningkatkan proses transport substrat radiofarmaka ke dalam sel/jaringan patologis tersebut.

Berikut ini diberikan beberapa contoh lokalisasi melalui mekanisme spesifik penyakit :

- a). Kanker tulang metastasis.
Jaringan tulang yang mengalami metastasis kanker mengalami peningkatan aktifitas osteoblastik yang menyebabkan terjadinya peningkatan akumulasi senyawa radiofarmaka fosfat/posponat seperti misalnya ^{186}Re -HEDP,

$^{153}\text{Sm-EDTMP}$, $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$, sehingga daerah metastasis terlihat sebagai *hot spot area*.

b). Senyawa sestamibi merupakan faktor prognostik kanker payudara.

Pemberian radiofarmaka $^{99\text{m}}\text{Tc-Sestamibi}$ pada pasien kanker payudara akan memberikan *hot spot area* pada daerah kanker [15,16]. Mekanisme lokalisasi $^{99\text{m}}\text{Tc-Sestamibi}$ pada kanker payudara ini berbeda dengan lokalisasi $^{99\text{m}}\text{Tc-Sestamibi}$ pada jenis kanker lainnya. Dalam hal yang terakhir ini, radiofarmaka $^{99\text{m}}\text{Tc-Sestamibi}$, yang secara normal akan terakumulasi dalam mitokondria, tertangkap lebih banyak pada sel kanker dari pada sel normal sebab sel kanker memiliki mitokondria yang jauh lebih banyak dibandingkan sel normal.

c). Pada jaringan yang mengalami inflamasi (radang) cenderung menunjukkan karakter peningkatan permeabilitas pembuluh kapiler terhadap senyawa makromolekul. Hal ini mengakibatkan akumulasi radiofarmaka makromolekul pada jaringan yang mengalami peradangan. Berbagai senyawa makromolekul (albumin, fibrinogen, atau gamma globulin) bertanda ^{67}Ga , ^{111}In atau $^{99\text{m}}\text{Tc}$, banyak digunakan untuk deteksi inflamasi jaringan.

PENUTUP

Pemahaman mengenai mekanisme lokalisasi radiofarmaka sangat diperlukan dalam kaitannya dengan pemilihan jenis sediaan yang akan digunakan dalam menangani suatu kasus yang tertentu, baik untuk tujuan diagnosis maupun terapi. Dalam kaitannya dengan pengembangan jenis radiofarmaka baru, maka desain radiofarmaka baru

tersebut perlu didasari dengan pertimbangan potensi mekanisme lokalisasi yang sesuai dengan peruntukannya nantinya.

Betapapun, perlu juga dipahami bahwa ada faktor di luar proses lokalisasi itu sendiri yang juga berpengaruh pada hasil pencitraan yang menjadi cerminan dari realitas lokalisasi yang terjadi. Misalnya, adanya pengotoran radiokimia, yang mungkin saja terjadi dalam proses penyediaan radiofarmakanya, akan berpotensi menunjukkan penyimpangan biodistribusi dari mekanisme lokalisasi yang diharapkan.

Mekanisme lokalisasi juga berkaitan erat dengan masalah waktu. Karena itu pemilihan waktu tunggu pasca pemberian radiofarmaka sampai dengan pengambilan citra lokalisasi, baik dengan kamera SPECT ataupun kamera PET, juga perlu diperhatikan.

DAFTAR PUSTAKA

1. **SOENARJO S.**, "Radioisotop dan Radiofarmaka : Ujung Tombak Teknologi Nuklir di Bidang Kesehatan", Bunga Rampai Iptek Nuklir, Badan Tenaga Nuklir Nasional, Jakarta (2013) 142 – 152.
2. **SOENARJO S.**, "Optimalisasi Layanan Operasional Fasilitas Penunjang dan Sarana Proses serta Penyediaan Radioisotop Berbasis Reaktor G.A. Siwabessy", *Prosiding Seminar Hasil Penelitian P2TRR*, BATAN, Serpong, (2005) 401 - 417.
3. **SOENARJO S., TAMAT S R., SUPARMAN I., et al**, "RSG-GAS Based Radioisotopes and Sharing Program for Regional Back up Supply", *Regional workshop in Production and Supply of Radioisotopes, IAEA-RAS 04/022*, BATAN, Serpong, October 6 – 10 (2003).
4. **SOENARJO S., WISNUKATON K., SRIYONO., et al**, "Radionuclidic Separation of Radio-active Indium for Medical and Biological Research Applications from Target Matrix based

- on Nuclear Reaction of $^{nat}Cd (n,\gamma) ^{115}Cd \rightarrow ^{115m}In$ ", *J. Ilm. Aplikasi Isotop dan Radiasi*, 5[2] (2009) 147 -164
5. **TRIANI W., ENDANG S., SRIYONO., et al**, Pemisahan Radioisotop ^{177}Lu dari Matrik Yb Alam Teriradiasi, *Jurnal Radioisotop dan Radiofarmaka*, 15[1] (2012) 30 -38.
 6. **AWALUDIN R.**, "Pembuatan Iodium-125 menggunakan Sasaran Xenon Diperkaya", *Presentasi Ilmiah Kenaikan Jabatan Fungsional Peneliti*, BATAN, Serpong (2010).
 7. **SOENARJO S., SRIYONO., RAHMAN W Y., et al**, "Separation of Radiocopper- $^{64/67}Cu$ from the Matrix of Neutron-Irradiated Natural Zinc Applicable for ^{64}Cu -Production", *Atom Indonesia*, 38[1] (2012) 1 – 7.
 8. **ANONYMOUS**, *Globocan 2012 : Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012*, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization (2012).
 9. **PONTO J A.**, *Mechanisms of Radiopharmaceutical Localization*, The University of New Mexico Health Sciences Center, College of Pharmacy , Vol. 16, lesson 4, (2012)
 10. **KOWALSKY R J., FALEN S W.**, *Radiopharmaceuticals in Nuclear Pharmacy and Nuclear Medicine*, 3rd Edition. Washington, DC: American Pharmacists Association (2011).
 11. **THEOBALD T.**, (ed.), *Sampson's Textbook of Radiopharmacy*, Fourth Edition, Gurnee, IL, Pharmaceutical Press (2011).
 12. **WEATHERMAN K D., CRISP W., WEBER H.**, "The Physiological Basis of Radiopharmaceuticals", in: B.T. SMITH (ed.), *Nuclear Pharmacy*, Pharmaceutical Press, Gurnee , IL. (2010) 55-66.
 13. **KARTAMIHARDJA A H.**, "Uptake Mechanism of Radiopharmaceuticals" , *Tayangan bahan ajar pada Pelatihan Radiofarmasi untuk Staf Pengajar Farmasi Perguruan Tinggi*, BATAN, Serpong, 28 September (2004).
 14. http://en.wikipedia.org/wiki/Technetium_%2899mTc%29_sestamibi.
 15. **VECCHIO S D., ZANNETTI A., ALOJ L., et al**, "MIBI as Prognostic Factor in Breast Cancer", *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine*, 47[1] (2003) 46-50
 16. **CWIKLA J B., BUSCOMBE J R., KOLASINSKA A D., et al**, "Correlation between uptake of Tc-99m- sestaMIBI and Prognostic Factors of Breast Cancer", *Anticancer Res.*, 19[3B] (1999) 2299-2304.
 17. **HEINDEL N D.**, "Principles of Target Tissue Localization of Radiopharmaceuticals", in : HEINDEL N D., BURNS H D., HONDA T., et al, (editors), *The Chemistry of Radiopharmaceuticals* , Masson Publishing USA, Inc. (1978).
 18. **VALLABHAJOSULA S., KILLEEN R P., OSBORNE J R.**, "Altered Biodistribution of Radiopharmaceuticals: Role of Radiochemical/Pharmaceutical Purity, Physiological, and Pharmacologic Factors". *Semin Nucl Med.*,40 (2010) 220-241.
 19. **KARESH S.**, "Radiopharmaceuticals – A Tutorial. I. Mechanisms of Localization of Radiopharmaceuticals", in : http://www.meddean.luc.edu/lumen/MedEd/Radio/Nuc_med/radpharm/index.htm; http://www.meddean.luc.edu/lumen/MedEd/Radio/Nuc_med/radpharm/sect-h.... .htm.
 20. **KARESH S.**, "Mechanisms of Localization", in : <http://www.nucmedtutorials.com/dwmechloc/mech....html>.
 21. **BERMAN C G., BRODSKY N J.**, "Newer Imaging Modalities", *Cancer Control*, 5[5] (1998) 450-464.
 22. **WHITEMAN M L H., SERAFINI A N., TELISCHI F F., et al**, " ^{111}In Octreotide Scintigraphy in the Evaluation of Head and Neck Lesions", *Am. J.Neuroradiol.*, 18 (1997) 1073–1080.
-